

Bewertung des neurologischen Risikos bei
katheterinterventioneller
gegenüber
konventioneller Aortenklappenimplantation

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

DR. MED.

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

Eingereicht von: Tobias Kobilke
Geboren am: 27.03.1981 in Altötting/Bayern

Angefertigt am: Herzzentrum Leipzig, Universität Leipzig, Klinik für Herzchirurgie

Betreuer: Prof. Dr. med. Friedrich Wilhelm Mohr
Prof. Dr. med. Thomas Walther

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 27.02.2018

MEINEN LIEBEN TÖCHTERN

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Aortenklappenstenose	1
1.1.1. Definition	1
1.1.2. Ätiologie und Epidemiologie	2
1.2. Therapeutische Verfahren	3
1.2.1. Konventioneller Aortenklappenersatz	5
1.2.2. Entwicklung der kathetergestützten Aortenklappenimplantationsverfahren	5
1.3. Transkranielle Dopplersonographie (TCD)	7
1.3.1. Grundlagen des Ultraschalls	7
1.3.2. Doppler-Effekt	8
1.3.2.1. Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler)	9
1.3.2.2. Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler)	9
1.3.3. High Intensity Transient Signals (HITS)	9
1.4. Zielstellung der Arbeit	10
2. Material und Methoden	12
2.1. Studienort und -zeitraum	12
2.2. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien	12
2.3. Therapeutische Verfahren	13
2.3.1. Konventioneller Aortenklappenersatz	13
2.3.2. Kathetergestützte Aortenklappenimplantation	13
2.3.2.1. Klappentypen und Implantationssysteme	15
2.3.2.2. Transfemorale Implantation der CoreValve® Prothese	17
2.3.2.3. Transapikale Implantation der Edwards SAPIEN® Prothese	18
2.4. Prä- und postinterventionelle Untersuchungen	21
2.4.1. MRT	21
2.4.2. Protein S100 β -Bestimmung	22
2.4.3. Neurokognitive Testverfahren	22

2.4.3.1. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	23
2.4.3.2. Trail Making-Test A und B	24
2.4.3.3. Grooved Pegboard	25
2.4.3.4. Canadian Neurological Scale	26
2.5. <i>Periinterventionelle transkranielle Dopplersonographie</i>	26
2.5.1. Untersuchungsverfahren	26
2.5.2. Gerätebeschreibung	28
2.5.3. Unterteilung der HITS	30
2.6. <i>Statistik</i>	30
3. Ergebnisse	32
3.1. <i>MRT</i>	32
3.2. <i>Protein S100β</i>	34
3.3. <i>Neurokognitive Testverfahren</i>	36
3.3.1. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest	36
3.3.2. Trail Making-Test A und B	41
3.3.3. Grooved Pegboard	43
3.3.4. Canadian Neurological Scale	46
3.4. <i>Periinterventionelle transkranielle Dopplersonographie</i>	48
4. Diskussion	59
4.1. <i>Hintergrund</i>	59
4.2. <i>Bewertung der postinterventionellen kraniellen MRT-Befunde</i>	60
4.3. <i>Analyse postinterventioneller Protein S100β-Spiegel im Serum</i>	61
4.4. <i>Beurteilung der neurokognitiven Testverfahren</i>	62
4.5. <i>Bewertung der transkraniellen Dopplersonographie-Befunde der TA-AVI, TF-AVI und AVR</i>	63
4.6. <i>Schlussfolgerung und Ausblick</i>	65
5. Zusammenfassung der Arbeit	69
6. Literaturverzeichnis	72

7. Anlagen	82
8. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	95
9. Curriculum Vitae	96
10. Danksagung	98

BIBLIOGRAPHISCHE BESCHREIBUNG:

Kobilke, Tobias

BEWERTUNG DES NEUROLOGISCHEN RISIKOS BEI KATHETER- INTERVENTIONELLER GEGENÜBER KONVENTIONELLER AORTENKLAPPENIMPLANTATION

Universität Leipzig, Dissertation

Seiten 98, Literaturangaben 113, Abbildungen 50, Grafiken 2, Tabellen 9

REFERAT

Den minimalinvasiven, kathetergestützten Verfahren der Aortenklappenimplantation (TA-AVI und TF-AVI) kommt aufgrund der Zunahme der Hochrisikopatienten im demographischen Wandel in der Behandlung der hochgradigen Aortenstenose eine immer größere Bedeutung zu. Auch wenn der konventionelle Aortenklappenersatz immer noch als Goldstandard in der Therapie der Aortensklerose gilt, erweist sich die katheterinterventionelle Methode insbesondere für Patienten mit diversen Komorbiditäten oder der sogenannten Porzellanaorta als eine sehr gute und allseits anerkannte Alternative.

Wir wollten in dieser Studie erstmalig die Embolielast untersuchen, die während einer kathetergestützten transapikalen (TA-AVI) oder transfemorale (TF-AVI) Aortenklappenimplantation auftritt und diese mit dem konventionellen Aortenklappenersatz (AVR) vergleichen.

Unser Patientenkollektiv bestand dabei aus Hochrisikopatienten, wobei die TA-AVI Gruppe das signifikant höhere Risiko aufwies.

Unsere Ergebnisse zeigten einerseits eine Abhängigkeit der Embolielast von diversen Arbeitsschritten während der verschiedenen Formen der Aortenklappenimplantation (TA-AVI, TF-AVI und AVR). Zudem konnten wir ein geringeres Embolierisiko für die Gruppe der TA-AVI verglichen mit der TF-AVI und AVR aufzeigen. In den MRT-Untersuchungen zeigten sich postinterventionell ischämische cerebrale Läsionen, die jedoch nicht mit den Ergebnissen der neurokognitiven Testverfahren korrelierten.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ADC	apparent diffusion coefficient
anat.	anatomisch
ANP	atrialess natriuretisches Peptid
AS	Aortenklappenstenose
AVA	aortic valve area = KÖF
AVAI	aortic valve area index = KOF/BSA
AVR	aortic valve replacement, konventioneller Aortenklappenersatz
BSA	body surface area = KOF
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CNS	Canadian Neurological Scale
dB	Decibel
DWI	diffusion-weighted imaging
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EF	Ejektionsfraktion
EKZ	extrakorporale Zirkulation
ESC	European Society of Cardiology
ff	fortfolgend
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
GP	Grooved Pegboard
h	Stunde
HITS	high intensity transient signals
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herzzeitvolumen (engl. cardiac output, CO)
KG	Körpergewicht (kg)
KL	Körperlänge (m)
KOF	Körperoberfläche = $0,1672 \times \sqrt{KG \times KL}$
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LV	linker Ventrikel

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
min	Minute
mittlerer Δp	mittlerer Druckgradient
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
präOP	präoperativ
postOP	postoperativ
RR	Riva-Rocci, Erstbeschreiber der indirekten arteriellen Blutdruckmessung
RVP	rapid ventricular pacing
sec.	Sekunde
SEM	standard error of the mean = Standardfehler des Mittelwerts
sog.	sogenannte
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex = SV/KOF
TAVI	transcatheter aortic valve implantation
TA-AVI	transapical aortic valve implantation
TCD	transkranielle Dopplersonographie
TEE	transösophageale Echokardiographie
TF-AVI	transfemoral aortic valve implantation
US	Ultraschall
V_{\max}	maximale Geschwindigkeit
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
weibl.	weiblich

1. Einleitung

In dieser vorliegenden prospektiv klinischen Studie wurden Hochrisikopatienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose mit unterschiedlichen herzchirurgischen Interventionsmethoden therapiert und hinsichtlich neurokognitiver Beeinträchtigungen verglichen. Als Interventionsmethode dienten zwei unterschiedliche minimalinvasive kathetergestützte Implantationsverfahren über einen transapikalen (TA-AVI, transapical aortic valve implantation) bzw. über einen transfemorale (TF-AVI, transfemoral aortic valve implantation) Zugangsweg sowie der konventionelle Aortenklappenersatz (AVR, aortic valve replacement). Zur periinterventionellen zerebralen Mikroemboliedetektion in der Arteria cerebri media wurde die transkranielle Dopplersonographie herangezogen. Außerdem erfolgte prä- und postinterventionell eine schnittbildgebende Diagnostik mittels kranialer MRT und die Bestimmung des Serum-Proteins S100 β zu definierten Zeitpunkten. Anhand praktischer Testverfahren wurde überprüft, ob postinterventionelle neurokognitive Einschränkungen klinisch messbar waren.

1.1. Aortenklappenstenose

1.1.1. Definition

Die Aortenklappenstenose (AS) ist eine Verengung der Aortenklappe, die entweder angeboren oder erworben sein kann. Die Stenosierung wird laut ESC/EACTS-Leitlinien 2012 nach echokardiographischen Kriterien in folgende Schweregrade eingeteilt (Tabelle 1):

	KÖF	AVAI	mittlerer Δp	V_{\max}
	(cm ²)	(cm ² /m ²)	(mmHg)	(m/s)
leichtgradige AS	>1,5	>0,9	<25	<3,0
mittelgradige AS	1,0-1,5	0,6-0,9	25-40	3,0-4,0
hochgradige AS	<1,0	<0,6	>40*	>4,0*

Tabelle 1: ESC/EACTS-Leitlinien 2012

Klappenöffnungsfläche (KÖF); aortic valve area index (AVAI);

mittlerer Druckgradient (Δp); maximale Geschwindigkeit (V_{\max})

★ bei Patienten mit normalem HZV

1.1.2. Ätiologie und Epidemiologie

Die AS ist in der europäischen und nordamerikanischen Bevölkerung bei über 65-jährigen das häufigste erworbene Herzklappenvitium (Vahanian et al., 2007). Aufgrund der demographischen Entwicklung ist in den kommenden Jahren ein Prävalenzanstieg von aktuell ca. 2% bei über 65-jährigen auf etwa 3% zu erwarten. Der momentane Altersgipfel findet sich in der sechsten bis achten Lebensdekade, wobei ca. 6% der über 85-jährigen davon betroffen sind (Stewart et al., 1997; Daniel et al., 2006; Lindroos et al., 1993).

Während früher vornehmlich rheumatische Erkrankungen und idiopathisch degenerative Prozesse zur Degeneration des Klappenapparates und somit zur valvulären AS führten, ist es heute in Europa zu 80% die altersbedingte progressive, arteriosklerotisch-degenerative Kalzifikation der Aortenklappe (Iung et al., 2003 und Eriksen et al., 2006).

Der Altersgipfel kann sich beim Vorliegen einer angeborenen bikuspiden Aortenklappe sogar um zwei Jahrzehnte nach vorne verschieben, da die ungünstigen Strömungsverhältnisse den Klappenapparat schneller degenerieren lassen (Daniel et al., 2006 und Kapoor et al., 2009).

Neben den Risikofaktoren wie höheres Alter, männliches Geschlecht, genetische Disposition und den bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren wie erhöhte Serum-LDL-Spiegel, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Nikotinkonsum scheint es vor allem die mechanische Belastung der Aortenklappe zu sein, die zu einer Kalzifizierung der Klappe führt (Otto, 2008). Diese degenerativen Prozesse erfolgen meist über einen Zeitraum von mehreren Jahren bis Jahrzehnten, bis sich die ersten klinischen Symptome beim Patienten zeigen. In dieser Latenzphase ist das Morbiditäts- und Letalitätsrisiko noch sehr gering (Bonow et al., 2008).

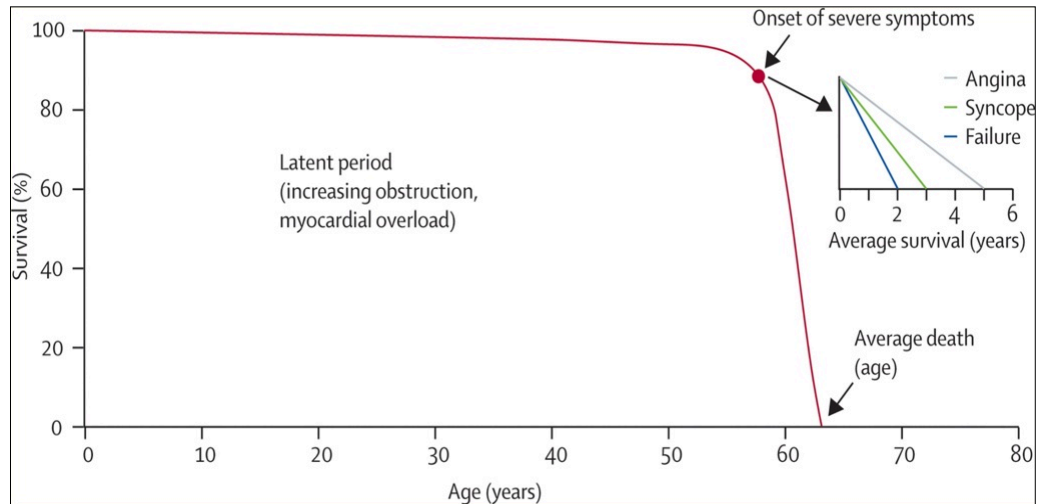
Durch die progrediente Kalzifizierung der Aortenklappe kommt es zu einer Reduktion der Klappenöffnungsfläche, wodurch der Druckgradient (Δp) über der Klappe größer wird. Die linksventrikuläre Kontraktionskraft nimmt kompensatorisch zu, um das Auswurfvolumen aufrecht zu erhalten. Die erhöhte Druckbelastung führt zu einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie (Spann et al., 1980 und Sasayama et al., 1976).

Da das arbeitende hypertrophierte Myokard wiederum mehr Sauerstoff benötigt als es über die Koronararterien bekommt, entsteht durch dieses Ungleichgewicht eine relative Myokardischämie. Ursächlich ist eine Abnahme der diastolischen Koronarperfusion durch den erhöhten diastolischen Ventrikelwanddruck und den gleichzeitig erniedrigten diastolischen Aortendruck (Baenkler et al., 2007).

Beim Auftreten klinischer Symptome wie eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit, Dyspnoe, Schwindel bis hin zu Synkopen oder pektanginösen Beschwerden spricht man von einer symptomatischen Aortenklappenstenose. In diesem Stadium beträgt die mittlere Überlebensrate

1. EINLEITUNG

gerade einmal zwei Jahre, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt unter 20% (Bonow et al., 2008; Turina et al., 1987 und Horstkotte et al., 1988). Die folgende Grafik 1 von Ross und Braunwald (1968) verdeutlicht den drastischen Abfall der Überlebensrate nach Auftreten erster klinischer Symptome.



Grafik 1: Darstellung des Abfalls der Überlebensrate nach Auftreten von AS-bedingten Symptomen, Ross und Braunwald, 1968

- x-Achse mit Alter (Age) in Jahren (years), y-Achse mit Überlebensrate (Survival) in %
- rote Kurve bis roter Punkt: Latenzphase (Latent period) mit progredienter Obstruktion der Aortenklappe und Myokardbelastung (increasing obstruction, myocardial overload)
- roter Punkt: Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome (Onset of severe symptoms)
- schwarzer Pfeil zur x-Achse: durchschnittliches Sterbealter (Average death) in Jahren (years)
- kleine Graphik oben rechts: durchschnittliche Überlebenszeit nach Auftreten erster Symptome (Average survival) in Jahren (years) mit Unterscheidung in Beschwerdeformen wie Angina, Synkope und Herzinsuffizienz (failure).

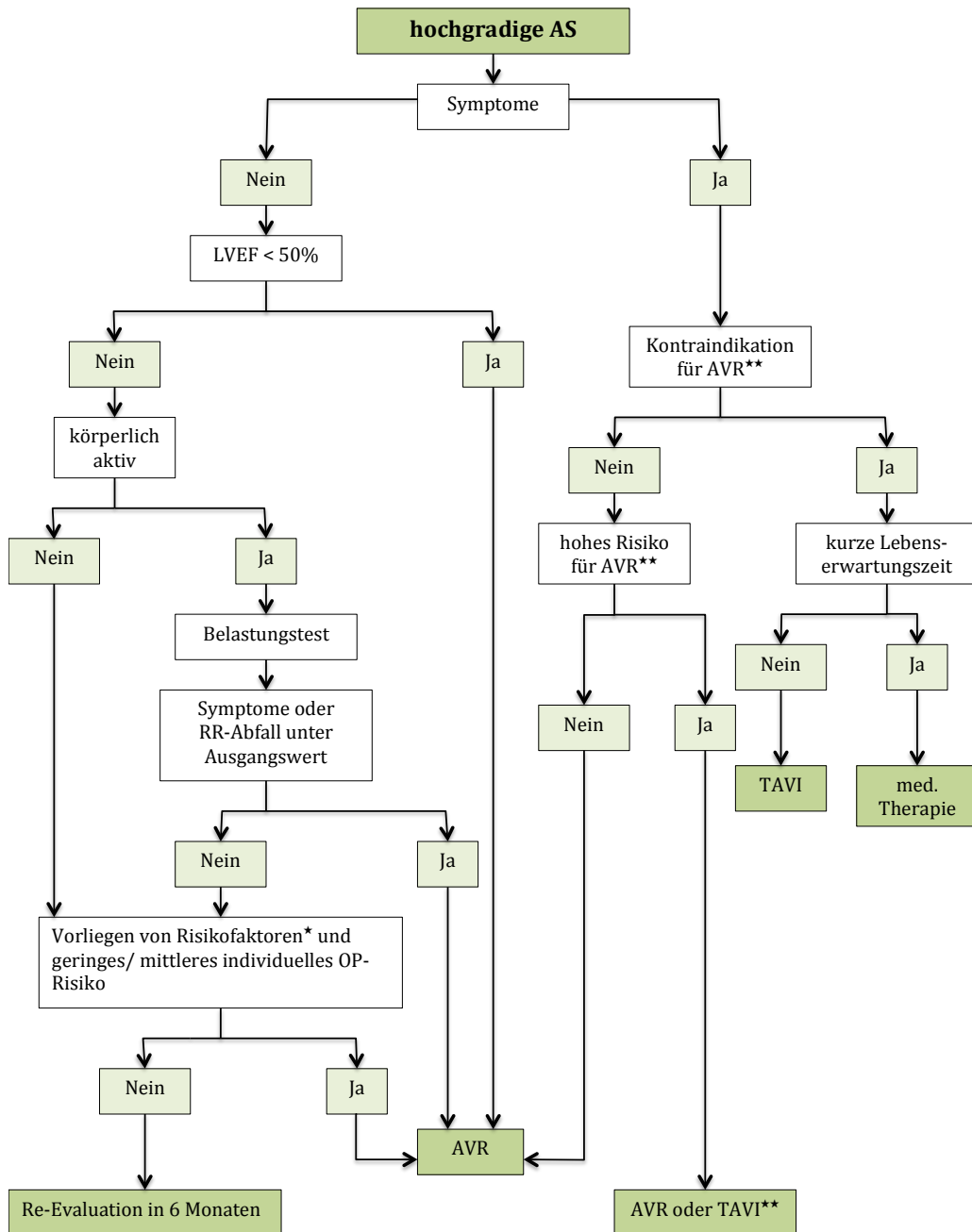
1.2. Therapeutische Verfahren

Die medikamentöse Therapie bei Patienten mit AS ist schwierig und nur bei asymptomatischen leichtgradigen Klappenvitien indiziert (Hunt et al., 2009). Patienten, die auf eine Intervention warten bzw. keine Intervention erhalten können und Symptome einer Herzinsuffizienz aufweisen, sollten mit Digoxin, Diuretika, ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten (Sartane) therapiert werden (Vahanian et al., 2012).

Als kausale Therapie der symptomatischen AS gilt gemäß den aktuellsten Leitlinien der Amerikanischen und Europäischen Gesellschaften für Kardiologie ein kardiochirurgischer Aortenklappenersatz (AVR) bzw. eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) als Mittel der Wahl. Diese Intervention sollte möglichst zeitnah nach Auftreten der ersten Symptome erfolgen (Vahanian et al., 2012 und Bonow et al., 2006). Ziel des Aortenklappenersatzes ist es, die

hämodynamischen Druckverhältnisse im linken Ventrikel und in der Aorta wieder an Normwerte anzugleichen.

In der nachfolgenden Grafik 2 ist die strategische Vorgehensweise bei Patienten mit hochgradiger AS nach den Leitlinien der ESC/EACTS 2012 dargestellt.



Grafik 2: Strategische Vorgehensweise bei hochgradiger AS nach ESC/EACTS Guidelines on the management of valvular heart disease (Version 2012)

- ★ AVR sollte diskutiert werden (IIaC) bei $V_{max} > 5,5 \text{ m/s}$ oder hochgr. AS + Zunahme der V_{max} mit $0,3 \text{ m/s/Jahr}$
AVR könnte diskutiert werden (IIbC) bei deutlich erhöhten ANP-Werten oder bei Anstieg des mittleren $\Delta p > 20 \text{ mmHg}$ unter Belastung oder bei exzessiver LV-Hypertrophie
- ★ ★ das sog. „TAVI-Team“ bzw. „Herz-Team“ entscheidet anhand individueller klinischer Charakteristika und anatomischer Konstitution über die Art der Intervention

1.2.1. Konventioneller Aortenklappenersatz

Bereits 1952 erfolgte erstmals eine chirurgische Therapie der Aorteninsuffizienz durch Implantation einer künstlichen Aortenklappenprothese in die Aorta descendens (Hufnagel et al., 1953). Die zusätzliche Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine in den 1950er Jahren machte herzchirurgische Eingriffe am offenen Herzen möglich, woraufhin in den Folgejahren ein regelrechter „Klappen-Rausch“ entstand (Edmunds, 2001).

Heute gehört der isolierte Aortenklappenersatz zu den Standardeingriffen einer herzchirurgischen Abteilung. Allein im Jahr 2010 wurden in Deutschland 11.544 isolierte Aortenklappenersatzoperationen durchgeführt, die 30-Tages-Mortalität lag bei 3,1 % (Gummert et al., 2011). Zahlreiche Studien belegen den Benefit dieser Operationsmethode (Schwarz et al., 1982 und Kvidal et al., 2000).

Nach einem konventionellen Aortenklappenersatz ist für Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 60-70% und eine 3-Jahres-Überlebensrate von ca. 80% beschrieben (Kolh et al., 2001 und 2007 und Schwarz et al., 1982). Bei Patienten über 80 Jahren ohne schwerwiegende Begleiterkrankungen entspricht das mittlere postoperative Überleben nach einem isolierten konventionellen Aortenklappenersatz dem der Normalbevölkerung (Likosky et al., 2009).

Das perioperative Morbiditäts- und Letalitätsrisiko wird jedoch gerade bei älteren Patienten durch zusätzliche Begleiterkrankungen stark erhöht. Dies führt dazu, dass ca. 30% der Patienten mit therapiebedürftiger AS in Europa für einen konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz abgelehnt werden (Roques et al., 1999 und Iung et al., 2003). Außerdem beschreibt Iung in seiner Arbeit, dass in 55% aller Fälle auch nicht-kardiale Begleiterkrankungen zum Ausschluss vom konventionellen Aortenklappenersatz führen (Iung et al., 2003).

Diese immense Anzahl an therapiebedürftigen Patienten mit einem zu hohen Morbiditäts- und Letalitätsrisiko für einen konventionellen Aortenklappenersatz führte zu neuen Denkanstößen und letztendlich zur Entwicklung von alternativen Aortenklappenersatzverfahren. Diese sollten das peri- und postoperative Risiko senken und somit die Lebensqualität postoperativ verbessern.

1.2.2. Entwicklung der kathetergestützten Aortenklappenimplantationsverfahren

Bereits in der Mitte der 1970er Jahre wurden erste Erfahrungen mit perkutanen transluminalen Angioplastien mit Ballonkathetern veröffentlicht (Grüntzig et al., 1974 und 1977). Daraufhin begann die intensive Entwicklung von Interventionskathetern, so dass es 1979 Semb et

al. gelang, erstmals bei einem erwachsenen Patienten eine angeborene Pulmonalklappenstenose erfolgreich interventionell zu sprengen (Semb et al., 1979).

Die erste kathetergestützte Ballonvalvuloplastie einer degenerativ-kalzifizierten Aortenklappe erfolgte 1986 (Cribier et al., 1986). Im kurzzeitigen postinterventionellen Follow-up waren eine deutliche Reduktion des Druckgradienten über der Aortenklappe, eine Vergrößerung der Aortenklappenöffnungsfläche und eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion nachzuweisen (Cribier et al., 1986 und Lieberman et al., 1995). Eine langfristige Verbesserung des Gesamtüberlebens konnte jedoch nicht erreicht werden (Lieberman et al., 1995; Otto et al., 1994; Klein et al., 2006 und Bernard et al., 1992). Somit wird die Ballonvalvuloplastie bei Erwachsenen mit degenerativ-kalzifizierter AS heutzutage lediglich als „Bridging-Methode“ bis zum konventionellen Aortenklappenersatz bzw. bis zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation oder als Palliativmaßnahme angewendet (Lieberman et al., 1995).

Die intensive Forschung und Entwicklung im Bereich der perkutanen transluminalen Angioplastie durch Ballonkatheter brachte Andersen et al. 1992 dazu, eine Aortenklappenprothese in einen selbstgebauten Metall-Stent zu integrieren, diesen im Tierversuch über einen Führungsdraht bis auf Aortenklappenannulusebene vorzuschieben und dort mittels Ballonexpansion zu implantieren (Andersen et al., 1992). Die Implantation der Klappenprothese erfolgte unter Fluoroskopie- und Angiographiekontrolle sowohl in supra- als auch in subkoronarer Position in insgesamt sieben Schweinen. Es zeigten sich postinterventionell gute hämodynamische Ergebnisse, weshalb weitere Tierexperimente folgten.

Am 16.04.2002 gelang Cribier und Kollegen dann in Rouen, Frankreich, der bahnbrechende Durchbruch, indem sie die erste perkutane kathetergestützte Aortenklappe im Menschen antegrad- transseptal implantierten (Cribier et al., 2002).

Die ersten Aortenklappenprothesen, die perkutan über einen transfemorale Zugang retrograd in Aortenklappenposition implantiert wurden, waren die Modelle „Cribiers-Edwards Percutaneous Heart Valve“. Seit 2007 ist die daraus entwickelte Edwards SAPIEN® Transcatheter Heart Valve unter CE-Kennzeichnung in Europa zugelassen.

Die Edwards SAPIEN®-Klappenprothese besteht aus Rinderperikard. Sie ist in einen Stahlstent eingenäht und wird durch eine Ballonexpansion implantiert. Die kathetergestützte Implantation ist bei diesem Modell sowohl antegrad als auch retrograd möglich.

Beim Medtronic CoreValve® ReValving System handelt es sich um eine selbstexpandierende Aortenklappenprothese aus Schweineperikard. Die Klappe ist in einem Nitinolstent fixiert und hat nach erfolgreicher Erstimplantation im Menschen 2005 durch Grube und Kollegen ebenfalls die CE-Zulassung 2007 erhalten (Grube et al., 2005). Eine Implantation ist hier nur retrograd möglich.

Allein in Deutschland wurden im Jahr 2010 insgesamt 3660 kathetergestützte Klappen implantiert (Gummert et al., 2011).

In dieser Studie wurden Edwards SAPIEN®-Prothesen transapikal sowie CoreValve®-Prothesen der 3. Generation transfemoral kathetergestützt implantiert.

1.3. Transkranielle Dopplersonographie (TCD)

Bei herzchirurgischen isolierten Klappeneingriffen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) liegt das Risiko, einen periinterventionell bedingten Apoplex zu erleiden, bei 3,6 % (Boeken et al., 2005). Dabei reichen Mikroembolien bereits aus, klinische Symptome hervorzurufen (Blauth, 1995). Pugsley et al. zeigten, dass es eine Korrelation zwischen der Anzahl an Mikroembolien und neuropsychologischen Defiziten gibt (Pugsley et al., 1994). Eine Hypoperfusion bzw. mehrere Blutdruckabfälle während der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) durch die HLM erhöhen ebenfalls das Risiko, einen Apoplex oder kognitive Dysfunktionen davonzutragen (Gottesman et al., 2006 und 2007 und Gold et al., 1995).

Beim konventionellen Aortenklappenersatz kommen zwei zusätzliche Mechanismen in Betracht. Zum einen kann es trotz sorgfältiger Entlüftung der Herzbinnenräume kurz vor Beendigung der EKZ zu Luftembolien kommen. Zum anderen können sich Kalkpartikel bzw. atheromatöse Plaques nach Entfernen der Aortenklammer aus der Gefäßwand der Aorta ascendens lösen und, vom Blutstrom weggespült, einen Apoplex verursachen.

Ein transkranieller Doppler diene in dieser Arbeit zur periinterventionellen Mikroembolie-Detektion in der Arteria cerebri media beidseits.

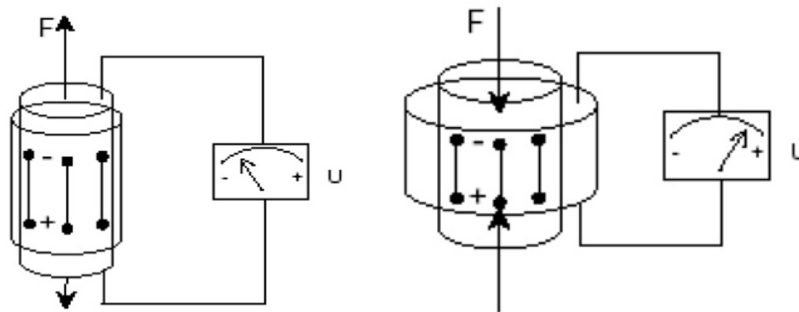
1.3.1. Grundlagen des Ultraschalls

Beim Ultraschall (US) handelt es sich um longitudinale Wellen, die mechanisch erzeugt werden und oberhalb der menschlichen Hörschwelle im Frequenzbereich zwischen 20 kHz und 1 GHz liegen. Die Schallwellen werden durch Schwingungen von Festkörpern erzeugt. Im Ultraschallbereich finden sogenannte „Piezoelektrische US-Quellen“ Verwendung. Dies sind spezielle Keramiken oder Quarzkristalle, die durch Anlegen einer Wechselspannung in rhythmische Schwingungen versetzt werden können und somit Ultraschallwellen emittieren (inverser Piezo-Effekt).

Andererseits entsteht beim Auftreffen von Ultraschallwellen auf eine Piezoelektrische US-Quelle durch dessen elastische Formveränderung (Kompression und Dekompression) elektrische Spannung. Hierbei spricht man von dem direkten Piezoeffekt (Widder und Görtler: Doppler- und

1. EINLEITUNG

Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien; S. 29 ff.). Dieses Phänomen wurde 1880 erstmals von den Brüdern Pierre und Jaques Curie entdeckt (siehe Abb. 1).



*Abb. 1: links: inverser Piezoeffekt; rechts: direkter Piezoeffekt
Quelle: http://www.unisaarland.de/fak7/hartmann/cfn/Dokumente/Manuals/Piezoelektrischer_Effekt.pdf*

Treffen emittierte Schallwellen auf eine Grenzfläche zwischen zwei Materien mit unterschiedlichem Widerstand (Impedanz), werden die Schallwellen gebrochen, gestreut oder reflektiert. Das Ausmaß dieser verschiedenen Prozesse ist abhängig von der Größe des Impedanzsprunges, von der Oberflächenbeschaffenheit und der jeweiligen Größe des vom Ultraschall getroffenen Objektes.

Die Brechung und Reflexion zeigen sich überwiegend an glatten Oberflächen und an Objekten, die im Verhältnis zur Wellenlänge größer sind. Bei unebenen Oberflächen und kleinen Objekten werden die Ultraschallwellen hauptsächlich gestreut (Widder und Görtler: Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien; S. 32 f.).

In der Gefäßdiagnostik nutzt man den Impedanzsprung zwischen Flüssigkeit (Serum) und korpuskulären Elementen (Erythrozyten) und kann somit mittels Doppler-Effekt zusätzlich die Strömungsrichtung und -geschwindigkeit in einem Gefäß bestimmen (Widder und Görtler: Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien; S. 43 ff.).

1.3.2. Doppler-Effekt

Der Doppler-Effekt, benannt nach dem Prager Mathematiker Hans Christian Doppler, beschreibt die Frequenzverschiebung, bei welcher sich eine Licht- bzw. eine Schallquelle in Bezug zum Empfänger bewegt. Nähert sich eine Schallquelle einem Empfänger, so lässt sich der Frequenzanstieg dadurch erklären, dass die Schallwellen bei Bewegung zum Empfänger hin „gestaucht“ werden. Andersherum verhält es sich bei der Entfernung der Schallquelle vom Empfänger. Durch die hier auftretende „Entzerrung“ nimmt die Frequenz ab. Lauscht man beispielsweise an einer Straße dem Einsatzhorn eines vorbeifahrenden Krankenwagens, so kann man diesen Effekt deutlich wahrnehmen.

1. EINLEITUNG

Durch computergestützte Umrechnung lässt sich daher mit dem Doppler-Effekt die Flussrichtung in einem Blutgefäß farblich unterscheiden (Widder und Görtler: Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien; S. 65 ff.).

1.3.2.1. *Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler)*

Bei diesem Verfahren werden ununterbrochen Ultraschallwellen von einem piezoelektrischen Kristall ausgesendet und die Echos von einem zweiten Kristall empfangen. Da somit keine Differenzierung der unterschiedlichen Pulslaufzeiten möglich ist, kann man mit dem CW-Doppler keine Informationen aus einer exakten Gewebetiefe gewinnen. Dafür kann man höhere Geschwindigkeiten messen, was vor allem in der Kardiologie bei der Bestimmung von Klappenstenosen von Bedeutung ist (Widder und Görtler: Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien; S. 45).

Da dieses Verfahren in der Emboliedetektion unbedeutend ist, wird hier nicht näher darauf eingegangen.

1.3.2.2. *Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler)*

Diese Art der Dopplersonographie arbeitet nur mit einem piezoelektrischen Kristall, der sich abwechselnd im Sende- und Empfangsmodus befindet. Die Aussendung eines neuen Schallimpulses erfolgt erst dann, wenn das reflektierte Echo des zuvor emittierten Schallimpulses wieder am Schallkopf eingetroffen ist. Anhand der Zeitverzögerung zwischen Aussenden eines Wellenpaketes, dem sogenannten „burst“, und Umschalten auf Empfang ist über die Laufzeit des Ultraschalls eine spezifische Information aus einer frei wählbaren Gewebetiefe möglich. Liegt die zu untersuchende Region in einer größeren Tiefe, so muss die Umschaltzeit zwischen Sender und Empfänger dementsprechend verlängert werden. Neben der Empfangstiefe kann beim PW-Doppler auch die räumliche Ausdehnung der Empfangsregion, das sogenannte „sample volume“ (SV), variiert werden (Huck: Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie; 2. Auflage; S. 54ff.).

1.3.3. **High Intensity Transient Signals (HITS)**

Seit den ersten Untersuchungsverfahren mit dem transkraniellen Doppler in den 80er Jahren berichten Widder et al. und Aaslid von kurzzeitigen, hochintensiven Veränderungen im Dopplerspektrum, den sogenannten „high intensity transient signals“ (HITS) (Widder et al., 1987 und Aaslid, 1986). Dieses Phänomen, wodurch die Intensität eines beschallten Gefäßes durch gasförmige und feste Partikel erheblich ansteigt, wurde bereits 1969 von Spencer et al. beschrieben. Es dauerte jedoch 20 Jahre, bis der Zusammenhang der Embolien im zirkulierenden

Blut mit den entsprechenden Spektrumveränderungen beim transkraniellen Doppler erkannt wurde (Spencer et al., 1990 und Van der Linden et al., 1991).

1996 gelang es Molloy et al. mit dem multigated Dopplerverfahren Artefakte von den tatsächlichen Embolien sicher zu unterscheiden. Diese Methode arbeitet mit unterschiedlich tiefen sample volumes entlang eines Blutgefäßes. „Schwimmt“ ein Embolus in diesem Gefäß entlang, so wird er sequenziell, also zeitversetzt, in den unterschiedlichen sample volumes erfasst. Ein Artefakt hingegen verursacht eine zeitgleiche Spektrumsveränderung in den unterschiedlichen sample volumes (Molloy et al., 1996). Dieser charakteristische zeitliche Versatz ist in der unten dargestellten Abb. 2 zu erkennen.

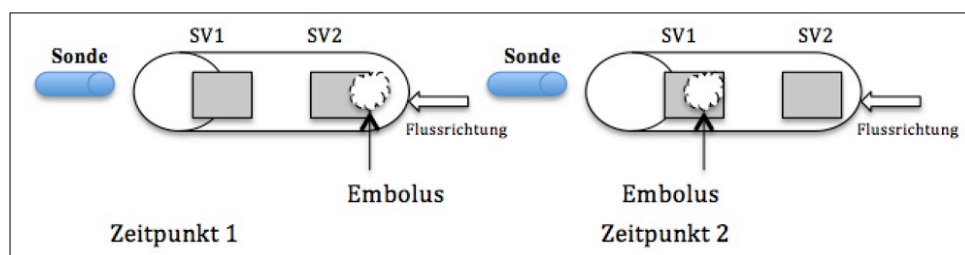


Abb. 2: Ein Embolus wird in Blutflussrichtung mitgespült und wird dabei zeitlich versetzt in beiden sample volumes (SV1 und SV2) erfasst.

Embolien verursachen nicht nur die optisch erkennbaren Veränderungen des Dopplerspektrums, sondern lassen sich auch durch spezifische akustische Signale verifizieren. Dieses hochfrequente „Pfeifen“ und „Zwitschern“ wird von Sliwka et al. und Thiel et al. als Unterscheidungsmerkmal gegenüber Artefakten beschrieben (Sliwka et al., 1995 und Thiel et al., 1996). 1995 wurden die Identifikationskriterien für HITS offiziell im „Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium“ festgelegt.

1.4. Zielstellung der Arbeit

Ziel unserer Arbeit war es, das neurologische Risiko des katheterinterventionellen gegenüber dem konventionellen Aortenklappenersatz zu bewerten.

Da die Lebenserwartung stetig ansteigt und damit auch die degenerativ bedingten Erkrankungen wie unter anderem die Aortenklappensklerose zunehmen, kommt der Entwicklung und Optimierung von minimalinvasiveren Methoden des Aortenklappenersatzes ein bedeutsamer Stellenwert zu. Dies gilt insbesondere auch im Hinblick auf die ebenso zunehmende Morbidität des Patientengutes, welche den Operateur vor neue Herausforderungen stellt.

1. EINLEITUNG

Eine Alternative zum konventionellen Aortenklappenersatz stellt die katheter-interventionelle Aortenklappenimplantation über den transapikalen oder transfemorale Zugang dar.

In der folgenden Arbeit soll das Risiko cerebraler Mikroembolien der einzelnen Verfahren wie TA-AVI, TF-AVI und AVR mit Hilfe von MRT-Untersuchungen, einem Laborparameter, neurokognitiven Tests sowie anhand transkranieller Dopplersonographie genauer beleuchtet werden

2. Material und Methoden

2.1. Studienort und -zeitraum

Diese prospektiv klinische Studie wurde am Herzzentrum der Universität Leipzig in der Klinik für Herzchirurgie durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum von 2007 bis 2009 jeweils präoperativ, periinterventionell und postoperativ vor Entlassung.

2.2. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Für die vorliegende Dissertation wurde ein Patientenkollektiv von insgesamt 131 Hochrisikopatienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose interventionell therapiert. Die Auswahl des jeweiligen Therapieverfahrens verlief nicht randomisiert, sondern wurde anhand der ESC/EACTS-Leitlinien getroffen (s. Grafik 2). Mitbestimmend waren Diameter und Geometrie des nativen Aortenannulus, anatomischer Verlauf und Diameter der Beckengefäße samt Verkalkungsgrad und Thoraxform.

50 Patienten wurden einer transapikalen Aortenklappenimplantation (TA-AVI) unterzogen, transfemorale (TF-AVI) erfolgte die AK-Implantation bei 44 Patienten und 27 Patienten wurden konventionell mit einem biologischen Aortenklappenersatz (AVR) chirurgisch therapiert. Die drei Patientengruppen sind in der nachfolgenden Tabelle 2 aufgeführt.

	TA-AVI	TF-AVI	AVR
Patientenanzahl (n)	50	44	27
Patientenalter (Mittelwert)	82,92	80,40	82,75
weibl. Geschlecht	37	30	12
STS-Score in % (Mittelwert)	11,89	6,32	6,64

Tabelle 2: transapikale Aortenklappenimplantation (TA-AVI), transfemorale Aortenklappenimplantation (TF-AVI), konventioneller biologischer Aortenklappenersatz (AVR)

2.3. Therapeutische Verfahren

2.3.1. Konventioneller Aortenklappenersatz

Der konventionelle Aortenklappenersatz wurde über eine standardisierte komplette mediane Sternotomie in Intubationsnarkose im herzchirurgischen Operationssaal durchgeführt. Für die extrakorporale Zirkulation wurde die Herz-Lungen-Maschine eingesetzt, die nach einer Vollheparinisierung (200 IE/kg KG) über eine rechtsatriale und aortale Kanülierung erfolgte. Nach Inspektion der Aorta ascendens wurde diese abgeklemmt und der Herzstillstand mit Hilfe einer antegraden kardioplegen Lösung herbeigeführt. Anschließend erfolgte eine transversale Aortotomie ca. 2 cm distal des sinutubulären Übergangs. Nach Entkalkung des Aortenannulus wurde die native Aortenklappe im Ganzen exziiert und eine biologische Aortenklappenprothese mittels Matratzennähte implantiert.

Die Aorta wurde anschließend wieder mit standardisierter Nahttechnik verschlossen, die Herzinnenräume entlüftet und der Patient von der HLM entwöhnt. Die Adaption des Sternums erfolgte mit rostfreien Stahldrähten.

2.3.2. Kathetergestützte Aortenklappenimplantation

Beim kathetergestützten Aortenklappenimplantationsverfahren (engl. transcatheter aortic valve implantation, TAVI) wird, anders als bei der konventionellen Methode, kein Herzstillstand benötigt. Für die Phase der Ballondilatation zur Sprengung der nativen verkalkten Aortenklappe sowie für die Implantation der Edwards SAPIEN® Prothese ist ein sogenanntes „rapid ventricular pacing“, kurz RVP, nötig. Zu diesem Zweck wird über die Vena femoralis eine passagere Schrittmachersonde im rechten Ventrikel platziert. Dies ermöglicht eine temporäre hochfrequente Ventrikelstimulation (170-220 Schläge/min) während der Ballonvalvuloplastie, wodurch der Auswurf des linken Ventrikels sistiert (siehe Abb. 3).

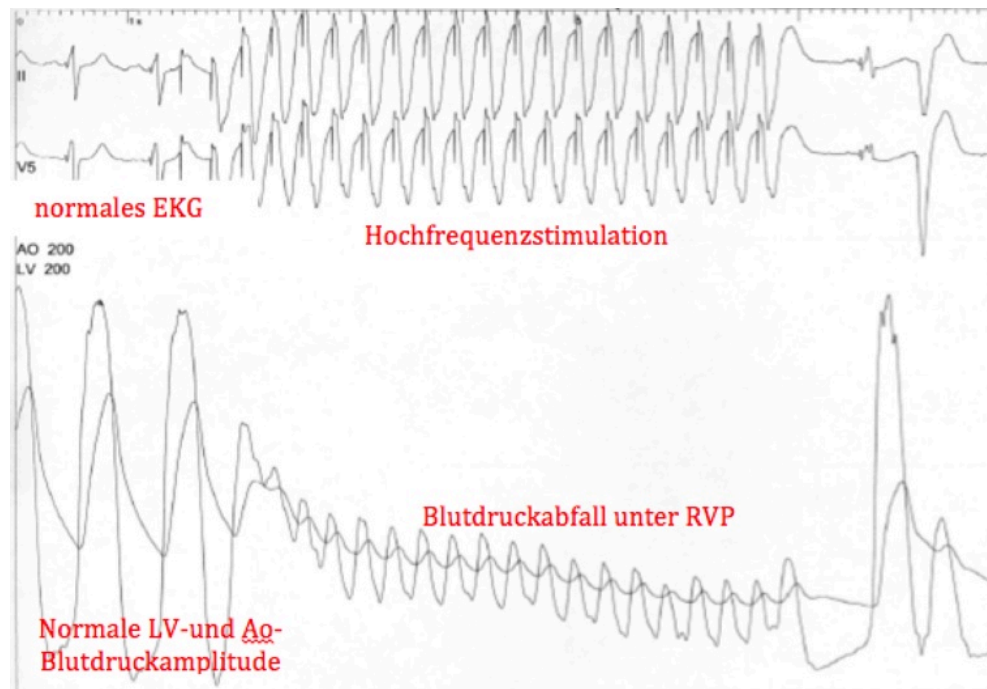


Abb. 3: hämodynamischer Druckabfall unter rapid ventricular pacing

Das RVP dient zum einen als Schutz des Myokards und zum anderen als Vermeidung der Ballon-Dislokation.

Die kathetergestützten Aortenklappenimplantationen wurden in einem speziellen Hybrid-Operationssaal ohne Einsatz der HLM durchgeführt (siehe Abb. 4).



Abb. 4: Hybrid-Operationssaal Herzzentrum Leipzig

2. MATERIAL UND METHODEN

Das sogenannte „TAVI-Team“ am Herzzentrum Leipzig wurde von zwei Herzchirurgen, zwei Kardiologen und einem Kardioanästhesisten gebildet. Der transapikale Zugang erfolgte ausschließlich durch die Herzchirurgen, die transfemorale Implantation wurde von den Kardiologen vorgenommen. Die periinterventionelle Antikoagulation wurde mit gewichtsadaptiertem Heparin (100 IE/kg KG) erreicht.

2.3.2.1. Klappentypen und Implantationssysteme

Die kathetergestützte Implantation erfolgte entweder über einen transfemoralen Zugang unter Verwendung des CoreValve® ReValving Systems 3. Generation der Firma Medtronic (Minneapolis, Minnesota, USA) oder transapikal mit der Edwards SAPIEN® Prothese (Edwards Lifesciences Inc., Irvine, California, USA).

Bei der Medtronic CoreValve® Prothese handelt es um eine selbstexpandierende Klappenprothese aus Schweineperikard, die in einem trichterförmigen Nitinol-Drahtgeflecht fixiert ist (siehe Abb. 5 und 6).

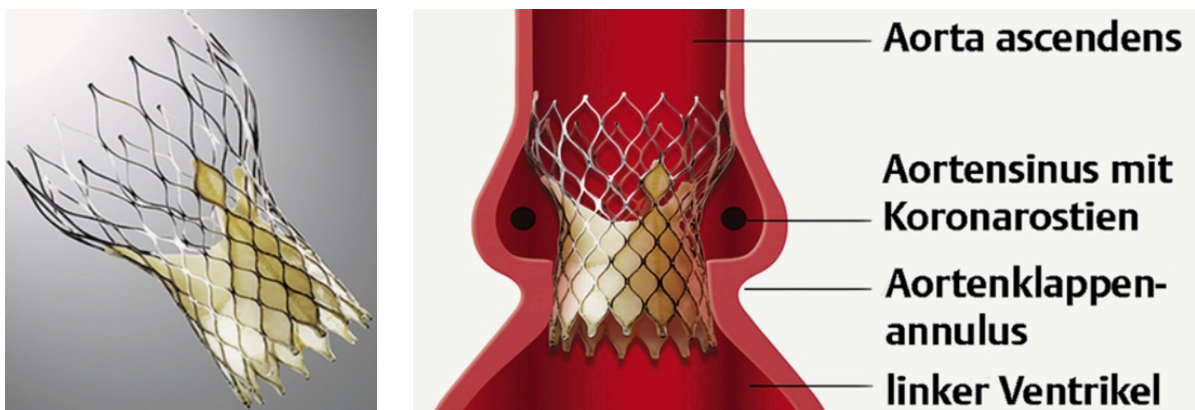


Abb. 5 und 6: CoreValve® Prothese isoliert und schematisch in situ
Quelle: www.thieme-connect.de/media/dmw/201109/cm-154-5.jpg

Nitinol ist eine Legierung aus Titan und Nickel mit besonderen Eigenschaften, da es ein thermisches Formgedächtnis besitzt (Stoeckel et al., 2004 und Machado et al., 2003). Vor der Implantation wird die Stentprothese in Eiswasser gekühlt (0° - 8°C) und mit Hilfe spezieller Arbeitsschritte auf den Einführungskatheter platziert.

Nach gradueller Freisetzung in Aortenklappenposition erlangt der Nitinolstent im Kontakt mit der Körpertemperatur wieder seine ursprüngliche Form und schmiegt sich an die anatomischen Gegebenheiten optimal an. Dabei wird die Klappenprothese im Inneren expandiert. Implantiert wurden CoreValve®-Prothesen der Größe 26 mm und 29 mm.

2. MATERIAL UND METHODEN

Das Klappenmodell Edwards SAPIEN® Transcatheter Heart Valve wurde für den transapikalen Zugang gewählt. Die Klappentaschen der Edwards SAPIEN®-Prothese bestehen aus Rinderperikard, der klappentragende Stent ist aus Edelstahl gefertigt (siehe Abb. 7 und 8).

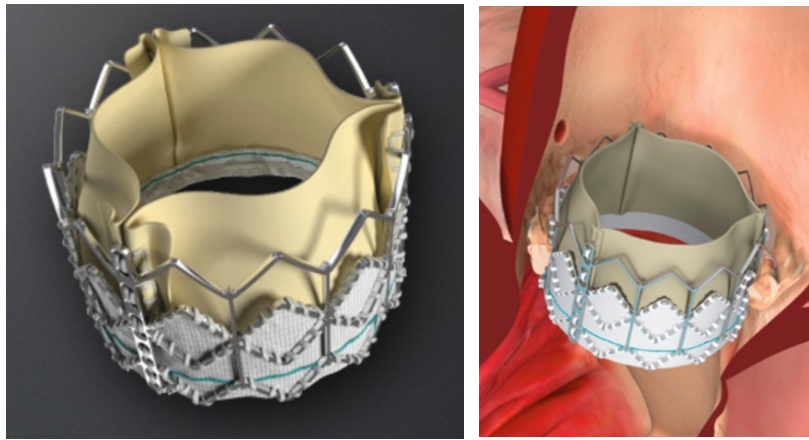


Abb. 7 und 8: Edwards SAPIEN® Prothese isoliert und schematisch in situ
Quelle: cdn.medgadget.com und www.med.umich.edu

Anders als bei der CoreValve® Prothese wird die Edwards SAPIEN®- Prothese mit einem sogenannten „crimper“ auf einen Ballonkatheter platziert. Der „crimper“ ist ein manuelles Kompressionsgerät, in das die Klappenprothese eingeklemmt und auf den Ballonkatheter gepresst wird (siehe Abb. 9).



Abb. 9: „crimper“ der Firma Edwards

Quelle: Blumenstein, Valve-in-valve Implantation bei degenerativ
veränderten Bioprothesen in Mitralklappenposition: Experimentelle Bewertung

Die Implantation der Edwards SAPIEN®-Prothese erfolgt im Gegensatz zur selbstexpandierenden CoreValve®-Prothese aktiv durch Insufflation des Ballonkatheters, wodurch die Stentprothese expandiert wird und sich in subkoronarer Position verankert.

2.3.2.2. Transfemorale Implantation der CoreValve® Prothese

Der Patient war während dem transfemoralem Zugang leicht sediert und inguinal lokal anästhesiert bzw. in manchen Fällen vollnarkotisiert und intubiert. Der Führungsdraht wurde über die A. femoralis unter retrograder Passage des Aortenbogens und der nativen Aortenklappe bis in den linken Ventrikel vorgeschoben.

Vor der eigentlichen Implantation der Klappenprothese erfolgte eine isolierte Ballonvalvuloplastie der nativen verkalkten Aortenklappe. Ein Ballonkatheter wurde hierbei entlang des Führungsdrahtes in Aortenklappenposition gebracht und unter RVP insuffliert.

Nach der erfolgten Klappensprengung wurde der Ballonkatheter wieder entfernt. Anschließend wurde die CoreValve® Prothese über den Führungskatheter retrograd in Aortenklappenposition vorgeschoben und unter fluoroskopischer Sichtkontrolle graduell freigesetzt (siehe Abb. 10-14).

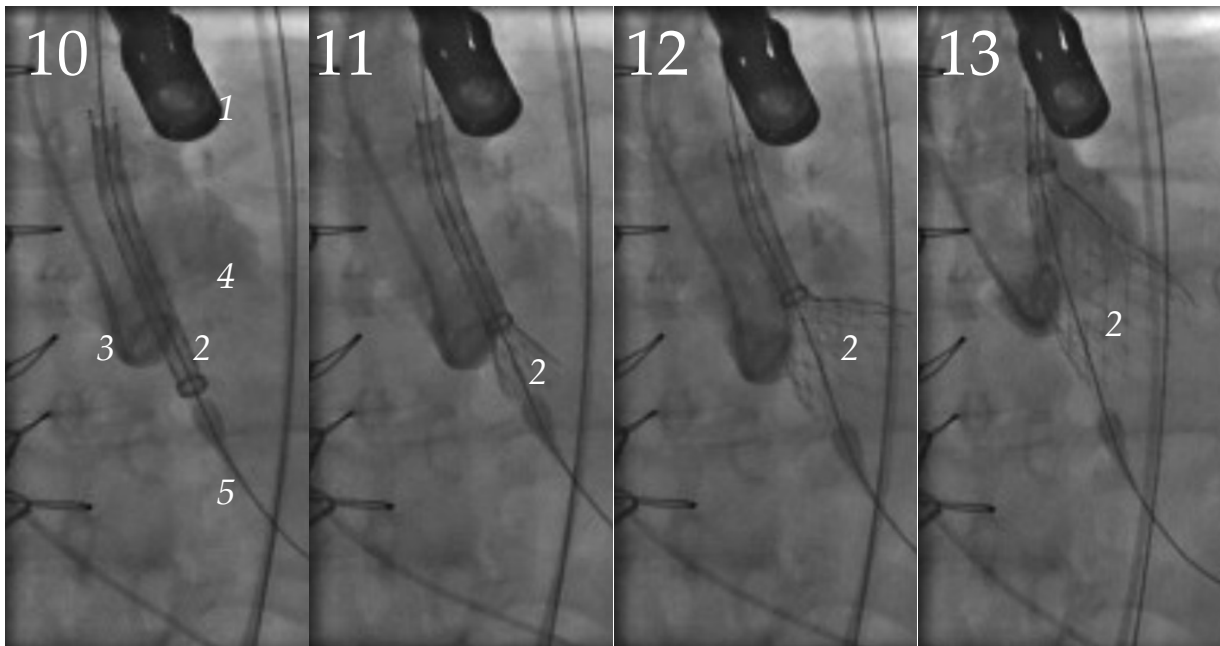


Abb 10-13: *graduelle Freisetzung der CoreValve® Prothese*
1 TEE-Sonde, 2 CoreValve® Prothese vor und während der Freisetzung, 3 Pigtail-Katheter
für Kontrastmittel-Angiographie, 4 Aortenwurzel, 5 Führungsdraht

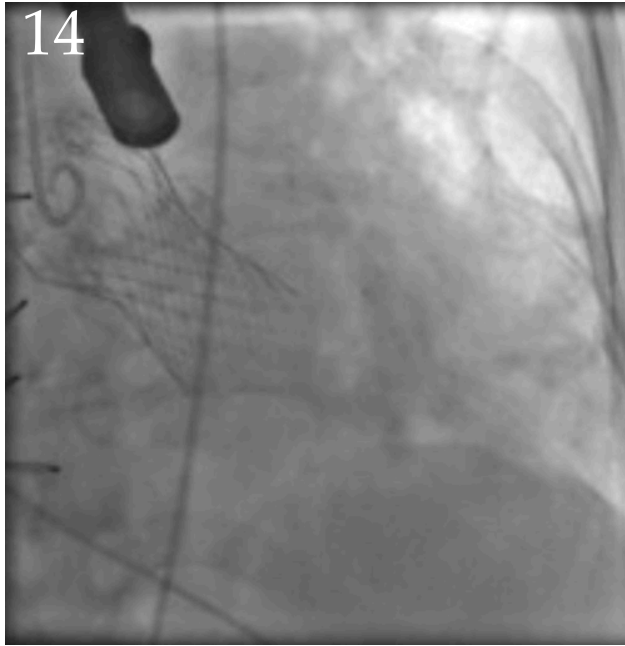


Abb. 14: komplett freigesetzte CoreValve® Prothese in orthograder Aortenklappenposition

2.3.2.3. Transapikale Implantation der Edwards SAPIEN® Prothese

Die transapikale Implantation erfolgte in Intubationsnarkose. Für das bei der Ballonvalvuloplastie benötigte rapid ventricular pacing wurde ebenfalls im Vorfeld über die Vena femoralis eine passagere Schrittmachersonde im rechten Ventrikel platziert.

Um die Herzspitze zu erreichen, wurde eine anterolaterale Minithorakotomie über den linken fünften bzw. sechsten Interkostalraum vorgenommen. Nach Eröffnung des Perikards wurde eine doppelte Tabaksbeutelnaht vorgelegt, bevor es zur Punktion am linksventrikulären Apex kam (siehe Abb. 15).

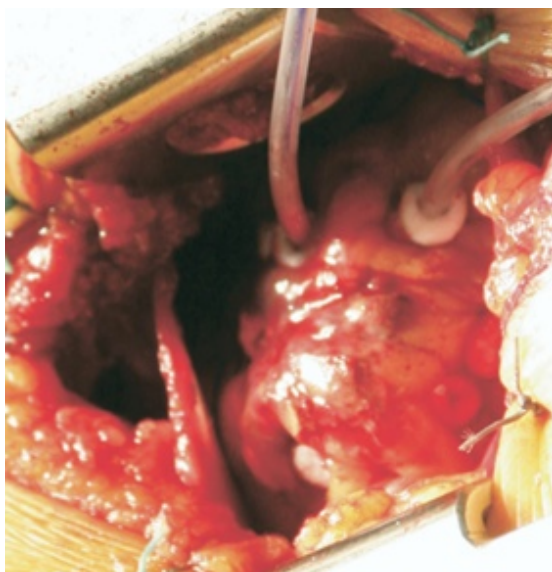


Abb. 15: Sicht des Herzchirurgen durch den Rippenspreizer auf den Apex mit vorgelegten Tabaksbeutelnähten

2. MATERIAL UND METHODEN

Das transapikale Vorgehen verläuft antegrad, der Führungsdraht wird vom linken Ventrikel aus durch die Aortenklappe bis in die Aorta descendens gelegt. Nach erfolgreicher Ballonvalvuloplastie der nativen verkalkten Aortenklappe unter RVP und Rückzug des Ballonkatheters erfolgte die aktive Prothesenimplantation mit Hilfe erneuter Ballonvalvuloplastie mit RVP (siehe Abb. 16-19).

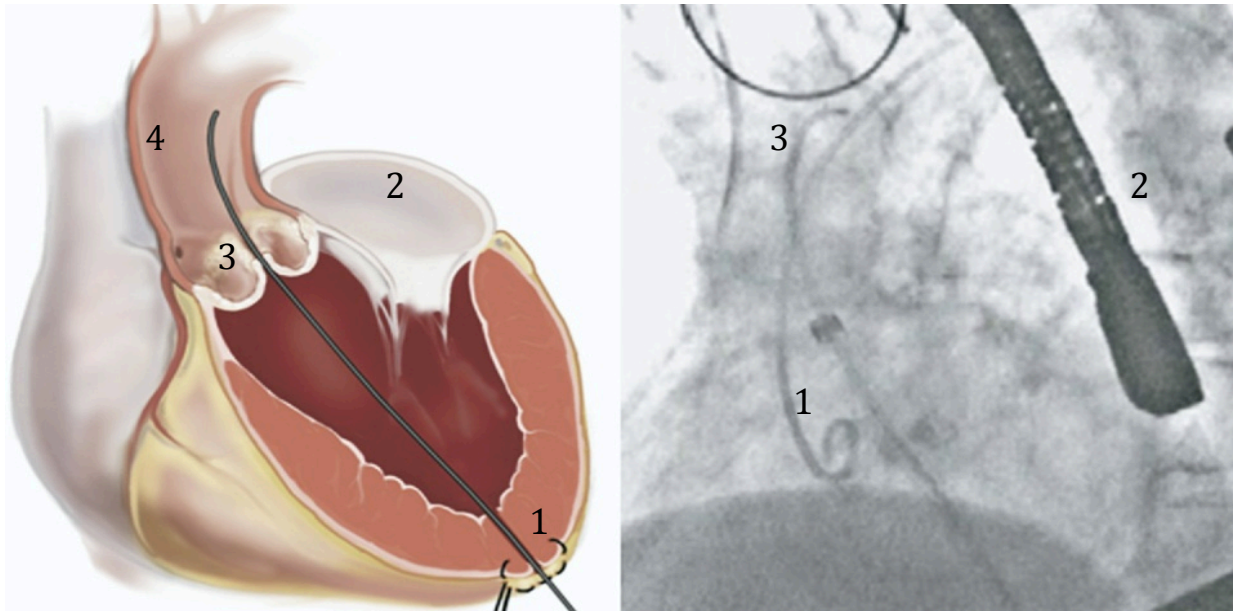


Abb. 16: Apexpunktion und Vorlegen des Führungsdrahtes antegrad durch die verkalkte native Aortenklappe
Links: schematische Darstellung mit linkem Ventrikel 1, linkem Vorhof 2, Aortenklappe 3 und Aorta ascendens 4 im Querschnitt, Aortenklappenpassage mit Führungsdraht (Mitte), punktierte linke Herzspitze mit angedeuteter Tabaksbeutelnaht (unten rechts)
Rechts: fluoroskopische Sicht mit retrograd bis in die Aortenwurzel vorgeschobenem Pigtail-Katheter 1 für Kontrastmittel-Angiographie, TEE-Sonde 2, right Judkins-Katheter 3 für die Einführung des Führungsdrahtes
(Walther et al., 2009)

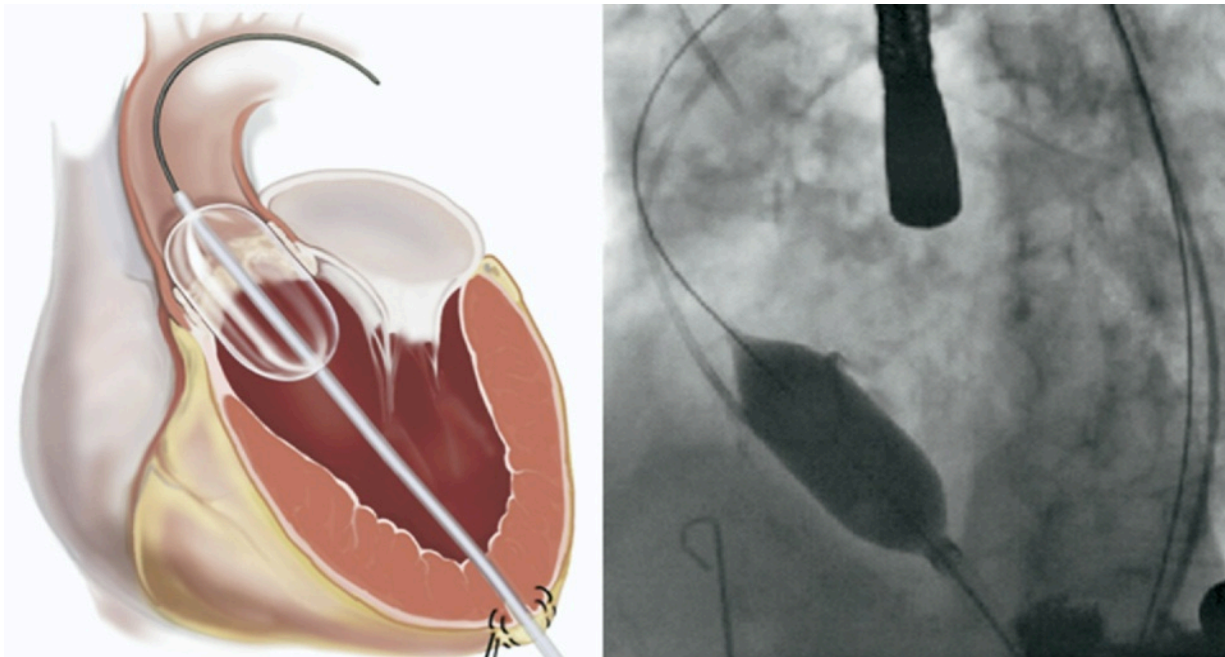


Abb. 17: transapikale Ballonvalvuloplastie unter RVP

Links: schematische Darstellung mit linkem Ventrikel im Querschnitt, insufflierter Ballonkatheter in Aortenklappenposition (Mitte), Führungsdraht bis Aorta descendens reichend (oben), punktierte linke Herzspitze mit angedeuteter Tabaksbeutelnaht (unten rechts)

Rechts: fluoroskopische Sicht

(Walther et al.,2009)

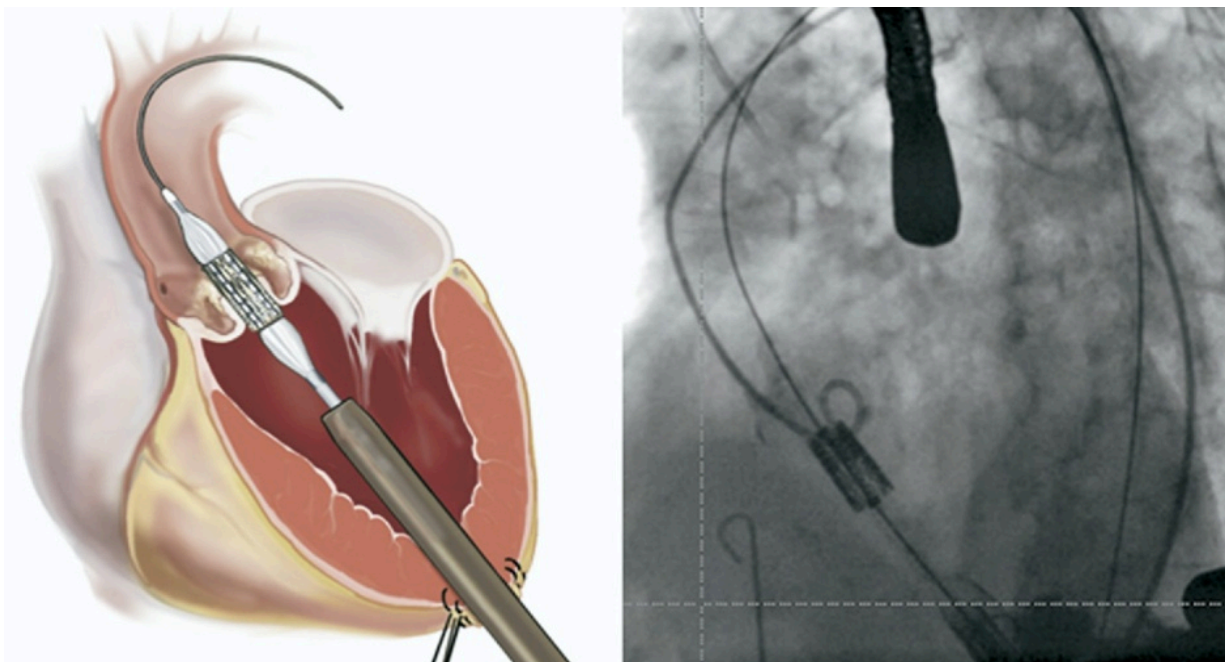


Abb. 18: Positionierung der Klappenprothese in Aortenklappenposition

Links: schematische Darstellung mit linkem Ventrikel im Querschnitt, 26-F Führungskatheter in linker Herzspitze (unten rechts), gefaltete Edwards SAPIEN® Prothese auf Ballonkatheter (Mitte)

Rechts: fluoroskopische Sicht

(Walther et al.,2009)

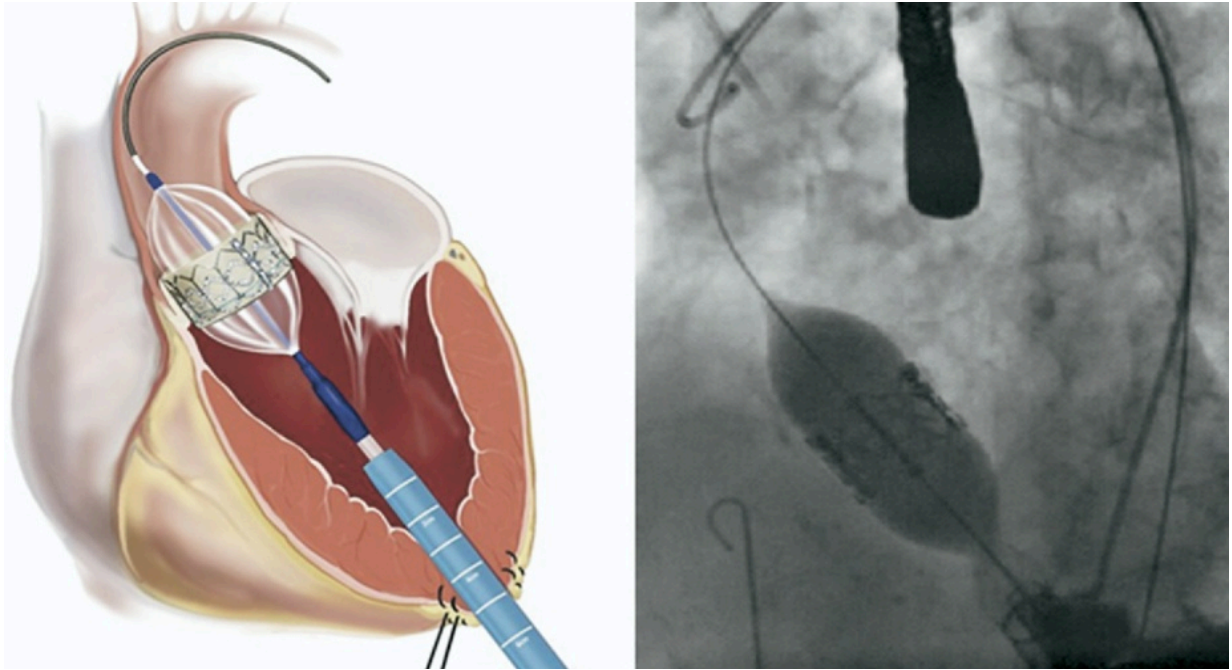


Abb. 19: aktive Implantation der Edwards SAPIEN® Prothese durch Ballonexpansion
Links: schematische Darstellung mit linkem Ventrikel im Querschnitt, 26-F Führungskatheter in linker Herzspitze (unten rechts), expandierte Edwards SAPIEN® Prothese auf insuffliertem Ballonkatheter (Mitte)
Rechts: fluoroskopische Sicht
(Walther et al., 2009)

2.4. Prä- und postinterventionelle Untersuchungen

2.4.1. MRT

Die kraniale MRT-Untersuchung diente als sensitive Untersuchungsmethode, um Aussagen über frisch aufgetretene, durch die Intervention verursachte ischämische Hirnparenchymläsionen zu detektieren. In dieser Studie wurde als Ausgangswert eine präinterventionelle kraniale MRT-Untersuchung durchgeführt. Die postinterventionelle Untersuchung fand kurz vor der Entlassung des Patienten statt. Hinsichtlich der Frage nach frischen cerebralen Ischämien diente neben der T2-gewichteten Sequenz die FLAIR-Sequenz sowie die DWI und ADC Map (Jacobs et al., 1998 und Fiebach et al., 2003).

Bei bereits präoperativ implantiertem Schrittmacheraggregat bzw. bei postoperativ notwendiger Schrittmacherimplantation oder anderen Kontraindikationen erfolgte keine Diagnostik.

Die T2-gewichtete Spinecho-Sequenz wies folgende Parameter auf:

Repetitionszeit (TR) = 5002,82 ms, Echozeit (TE) = 100 ms, Schichtdicke = 5 mm (gap = 1 mm), Matrix = 230 x 230 mm, Flipwinkel: 90°.

Für die FLAIR-Sequenz dienten folgende Parameter:

TR = 10000 ms, TE = 140 ms, Schichtdicke = 5 mm (gap = 1mm), Matrix = 256x256 mm.

Folgende Parameter wurden in der DWI-Sequenz angewandt:

TR = 6283 ms, TE = 73 ms, Schichtdicke = 0,75 mm, Matrix = 256x256 mm, b-Wert = 0, 500 und 1000 s/mm².

2.4.2. Protein S100 β -Bestimmung

Das Protein S100 β gehört zur Multigen-Familie S100, ist ein calciumbindendes Protein und besitzt ein Molekulargewicht von etwa 10,5 kDa (Kilby et al. 1996).

S100 β wird hauptsächlich in Astrozyten, Zellen des zentralen Nervensystems, und Schwannschen Zellen im peripheren Nervensystem exprimiert. Es findet sich zudem auch im perikardialen Fettgewebe (Büttner et al., 1997; Jönsson et al., 1998 und 1999; Johnsson et al., 2000; Snyder et al., 2004).

Werden Astrozyten im Rahmen einer cerebralen Ischämie geschädigt oder zerstört, wird das Protein S100 β freigesetzt und gelangt über die gestörte Blut-Hirn-Schranke aus dem Liquor in das Blutserum (Westaby et al., 1996, Wong et al., 1999). Dieser Prozess findet zeitgleich mit der Schädigung der Zellen statt, weshalb die Serumwerte innerhalb von Minuten nach einer Zellschädigung ansteigen und das Ausmaß des Zelluntergangs repräsentieren (Persson et al., 1987 und Fagnart et al., 1988).

Die physiologische Halbwertszeit des Proteins beträgt etwa 1 ½ h, bei einem Apoplex wird der Maximalwert nach ca. drei Tagen erreicht. Dabei korreliert die Höhe des Anstiegs mit der Infarktgröße (Jönsson et al., 2001).

Bei den Patienten erfolgten venöse Blutentnahmen in ein Serumröhrchen. Die vier unterschiedlichen Entnahmezeitpunkte waren direkt präoperativ, direkt postoperativ, nach 24h und nach 48h. Das entnommene venöse Blut wurde jeweils innerhalb von vier Stunden zentrifugiert (15 min bei 5000U/min), um die korpuskulären Bestandteile vom Blutserum zu trennen. 500 μ l Blutserum wurden anschließend in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß abpipettiert und bei -80°C eingefroren. Die eingefrorenen Serumproben wurden persönlich dem Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik der Universität Leipzig in der Paul-List-Straße 13-15 übergeben, wo die Auswertung erfolgte.

2.4.3. Neurokognitive Testverfahren

Die im Folgenden aufgeführten Testverfahren wurden pro Patient jeweils präoperativ und vor Entlassung in einer Einzelsitzung im Patientenzimmer oder im Aufenthaltsbereich der Normalstation vorgenommen. Um Instruktions- und Verständigungsprobleme auszuschließen, wurden die Patienten vor jedem Testbeginn gebeten, die Anweisung zum jeweiligen Ablauf in

eigenen Worten wiederzugeben. Der Zeitaufwand für die prä- und postoperative neurokognitive Testung betrug pro Patient ca. zwei Stunden.

2.4.3.1. *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)*

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) ist die deutsche Weiterentwicklung des Rey Auditory Verbal Learning Tests (RAVLT), ein sehr populäres Testverfahren im angloamerikanischen Raum, um verbale Lern- und Gedächtnisleistung zu überprüfen. Dieser Test wurde 1941 von dem Schweizer Psychologen André Rey entwickelt. Helmstaedter et al. übersetzten und standardisierten den VLMT 1990 für den deutschsprachigen Raum (Helmstaedter et al., 2001).

Hierbei handelt es sich um einen zeitlich sehr aufwändigen Listenlerntest, mit dem die Lernleistung sowie die Kurz- und Langzeitgedächtnisleistung erfasst werden kann.

Die präoperative Lernliste (Liste A) bestand aus 15 standardisierten, semantisch unabhängigen Wörtern, die der Reihe nach im Zweisekudentakt vom Prüfer auditiv dargestellt wurden. Der Patient musste anschließend möglichst viele Wörter davon frei reproduzieren, wobei die Reihenfolge unbedeutend war. Die Anzahl des ersten Durchgangs wurde notiert (DG 1). Dieses Vorgehen wurde bei insgesamt fünf Durchgängen wiederholt (DG 1 bis DG 5), wobei die Wörter bei jeder Präsentation vom Prüfer in derselben Reihenfolge vorgelesen wurden. Anschließend erfolgte einmalig die Darbietung einer Interferenzliste (Liste B), ebenfalls bestehend aus 15 standardisierten, semantisch unabhängigen Wörtern, gefolgt von einem unverzüglichen freien Abruf dieser Liste B. Die Anzahl dieser gemerkten Wörter wurde als Interferenz (In) notiert. Danach wurde der Patient gebeten, erneut die Wörter der Liste A frei aus dem Gedächtnis, ohne erneute auditive Darstellung, aufzuzählen (DG 6). Nach ca. 30 Minuten erfolgte ein nochmaliger Abruf der Liste A ohne vorangegangene Darbietung und frei aus dem Gedächtnis (DG 7), was der langfristigen Enkodierungs- bzw. Abrufleistung aus dem Langzeitgedächtnis entsprechen sollte.

Für die postoperative Testung wurde die Liste A durch 15 neue Wörter (Liste C) ausgetauscht, die Interferenzliste (Liste B) wurde beibehalten.

Bei jedem Test wurde die Anzahl an reproduzierten Wörtern pro Durchgang auf dem Datenerfassungsbogen (siehe Anhang) samt den Fehlern notiert. Als falsch positiver Fehler (FP) galt ein frei erfundenes Wort, was weder in der Lern- noch in der Interferenzliste genannt worden war. Perseverationen (P), Mehrfachnennung eines Wortes, sowie die Nennung eines Wortes aus der zum Testzeitpunkt nicht relevanten Liste sind ebenfalls als Fehler vermerkt worden.

In dieser vorliegenden Studie lag das Augenmerk auf der Gegenüberstellung der prä- und postoperativen Gesamtlernleistung (Σ DG 1-DG 5), dem Verlust nach Interferenz oder retrograder

Hemmung (DG 5-6) und dem Verlust nach zeitlicher Verzögerung (DG 5-7). Zusätzlich wurde die Lernfähigkeit als Differenz zwischen DG5-DG1 erfasst und die Fehlergesamtzahl prä- zu postoperativ verglichen (Helmstaedter et al., 2001). Auf die Wiedererkennungsliste wurde in dieser Studie verzichtet.

In der dreißigminütigen Verzögerungszeit zwischen DG 6 und DG 7 wurden die übrigen Tests (s. 2.4.3.2. und 2.4.3.3.) durchgeführt.

2.4.3.2. Trail Making-Test A und B

Diese Form von Test dient der Evaluation von Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen und ist sehr verbreitet (Gass et al., 1990; Rabin et al., 2005; Reitan, 1955). Beide Teile des Trail Making-Tests bestehen aus 25 kleinen Kreisen, die willkürlich auf einem DIN A4 Blatt verteilt sind.

Im Trail Making-Test A findet man in den Kreisen Nummern von 1-25. Im Trail Making-Test B sind sowohl Nummern (von 1-13), als auch Buchstaben (von A-L) in den Kreisen enthalten. (siehe Anhang).

Der Patient musste die jeweiligen Kreise mit einem Stift in der entsprechend richtigen Reihenfolge so schnell wie möglich miteinander verbinden. Dabei wurde die Zeit gestoppt. Zuvor wurden die Regeln auf einem Übungsblatt erklärt (siehe Abb. 20).

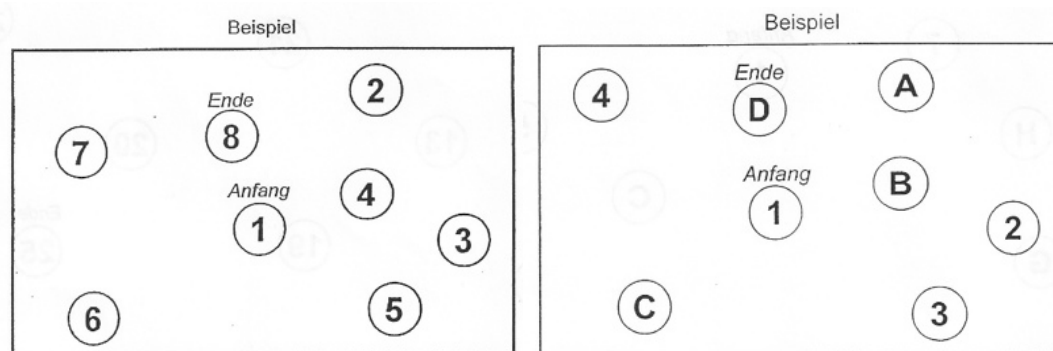


Abb. 20: Links: Übungsblatt Trail Making-Test A
Rechts: Übungsblatt Trail Making-Test B

Beim Trail Making-Test A muss man die Nummern von 1 bis 25 aufsteigend so schnell wie möglich miteinander verbinden. Dabei darf der Stift nicht abgesetzt werden.

Der Teil B ist etwas komplizierter angelegt und testet vor allem neben exekutiven Funktionen die psychomotorische Geschwindigkeit und das visuelle Auffassungsvermögen (Lezak et al., 2004). Hier gilt ebenfalls die Regel, so schnell wie möglich, ohne den Stift abzusetzen, die Kreise in der richtigen Reihenfolge zu verbinden. Im Wechsel werden die Kreise mit

Nummern (aufsteigend) und Buchstaben (alphabetisch) verbunden. Begonnen wird mit der Nummer 1, Ende ist bei Buchstabe L (1-A-2-B-3-C-4-D-usw.).

2.4.3.3. Grooved Pegboard

Beim Grooved Pegboard-Test („Steckbrett-Test“) wird die Feinmotorik und die visuell-motorische Funktion getestet. Hierbei werden die linke und die rechte Hand separat geprüft.

Das Steckbrett ist aus Metall und hat insgesamt 25 kleine Löcher in fünf Reihen angeordnet, wobei jedes Loch eine zusätzliche Einkerbung aufweist, die wiederum in unterschiedliche Richtungen zeigt. Die Metallstifte sind in der Form alle gleich und haben eine runde und eine rechtwinklige Seite, passend zu den Einkerbungen der Löcher (Schlüssel-Schloss-Prinzip). Zu Beginn liegen die Stifte in einer Sammelmulde (siehe Abb. 21).



Abb. 21: Das Grooved Pegboard
Quelle: www.rehastore.it/scheda-prodotto.aspx?Prodotti_Ky=12011

Das Steckbrett wurde in der Gesichtsfeldmitte so vor dem am Tisch sitzenden Patienten platziert, dass sich die Sammelmulde mit den Stiften auf der zum Patienten abgewandten Seite befand. Der Prüfer saß dem Patienten am Tisch gegenüber.

Der Patient wurde für den Test aufgefordert, so schnell wie möglich die Stifte der Reihe nach, beginnend oben links, in die Löcher zu platzieren. Die Ausführung durfte jeweils nur mit einer Hand erfolgen, die andere Hand ruhte auf dem Schoß.

Zuerst wurde die Zeit für die dominante Hand gestoppt, die benötigt wurde, alle Metallstifte der Reihe nach von oben links bis unten rechts in das Steckbrett zu platzieren. Anschließend wurden alle Metallstifte vom Untersucher wieder entfernt und in die Sammelmulde gelegt. Danach wurde die benötigte Zeit für die nicht dominante Hand gestoppt und notiert.

Bei jedem Test fiel im Verlauf auf, dass sich die Patienten zunehmend schwerer im feinmotorischen Umgang mit den Metallstiften taten, was auf eine zunehmende

Schweißansammlung an den Fingerkuppen zurückzuführen war. Daher gab es für den Fall, dass ein Metallstift aus den Fingern glitt und auf den Boden fiel, mehrere Metallstifte als Löcher in der Sammelmulde.

2.4.3.4. *Canadian Neurological Scale*

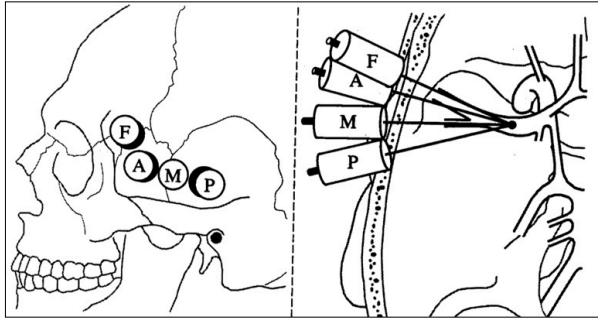
Der CNS wurde entwickelt, um den neurologischen Status bei Patienten mit akutem Apoplex beurteilen zu können (Cote et al., 1986 und 1989; Bushnell et al., 2001). Hierbei werden die klinisch-neurologischen Defizite unter Berücksichtigung von Bewusstsein, Orientierung, motorischer Funktion, Sprache und Fazialisparese beurteilt und mit entsprechender Punktezahl bewertet. Der Test setzt sich zusammen aus den Teilen Auffassungsvermögen, Grad des Bewusstseins und Sprach- und Bewegungsfunktion (Gesicht, Arme, Beine). Der originale Testbogen befindet sich im Anhang.

2.5. Periinterventionelle transkranielle Dopplersonographie

2.5.1. Untersuchungsverfahren

Mit einem transkraniellen Doppler wurde die Mikroembolielast periinterventionell beidseits in der A. cerebri media ermittelt. Dabei erfolgte eine Differenzierung zwischen gasförmigen und festen Embolien, die zusätzlich noch in bestimmte Größen unterteilt wurden. Die Intervention wurde in spezifische Abschnitte unterteilt (siehe Tabelle 3 auf Seite 30), um gezielte Aussagen über die Embolielast einzelner Arbeitsschritte treffen zu können.

Beim transkraniellen Doppler nutzt man die dünnwandigen knöchernen Bereiche an der Schädelkalotte aus, um mit einem PW-Doppler die intrakraniell gelegenen Blutgefäße darstellen zu können. Aaslid beschreibt die vier exakten Punkte mit den jeweiligen Sondenwinkeln am dünnen Os temporale in der Schläfenregion, an denen sich die A. cerebri media besonders gut darstellen lässt (siehe Abb. 22) (Aaslid, Transcranial Doppler Sonography, 1986).



*Abb. 22: Temporales Knochenfenster zur Darstellung der A. cerebri media
Quelle: Fujioka KA, Douville CM. Anatomy and freehand examination.
In Newell DW, Aaslid R: Transcranial Doppler, Raven Press, New York, 1992*

Der hintere Punkt „P“ steht für „posterior“ und liegt über dem Arcus zygomaticus, direkt vor der Öffnung des äußeren Gehörgangs, dem Meatus acusticus externus. Das mittlere Fenster „M“ befindet sich ca. 15 mm anterior zum Punkt „P“ auf gleicher Ebene. Der dritte Punkt „F“ liegt ca. 15 mm vor und 15 mm über dem vierten Punkt „A“. Doch selbst am temporalen Knochenfenster muss man eine hohe Sondenleistung wählen, da hier der Energieverlust immer noch mindestens 65 % beträgt (Aaslid, 1986). Außerdem kommt erschwerend hinzu, dass mit steigendem Alter vor allem bei postmenopausalen Frauen, vermutlich besonders durch den zunehmenden Östrogenmangel verursacht, dieses temporale Knochenfenster kleiner wird bzw. sich gar nicht mehr auffinden lässt (aus: Widder: Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien; 4. Aufl.).

Die genaue Identifikation der A. cerebri media über das temporale Knochenfenster erfolgte orientierend an der Beschallungstiefe (50 mm), der zur Sonde hinggerichteten Strömungsrichtung und der Strömungsgeschwindigkeit (ca. 55 cm/s) (aus: von Reutern, Kaps und von Büdingen: Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Arterien; 2. Auflage).

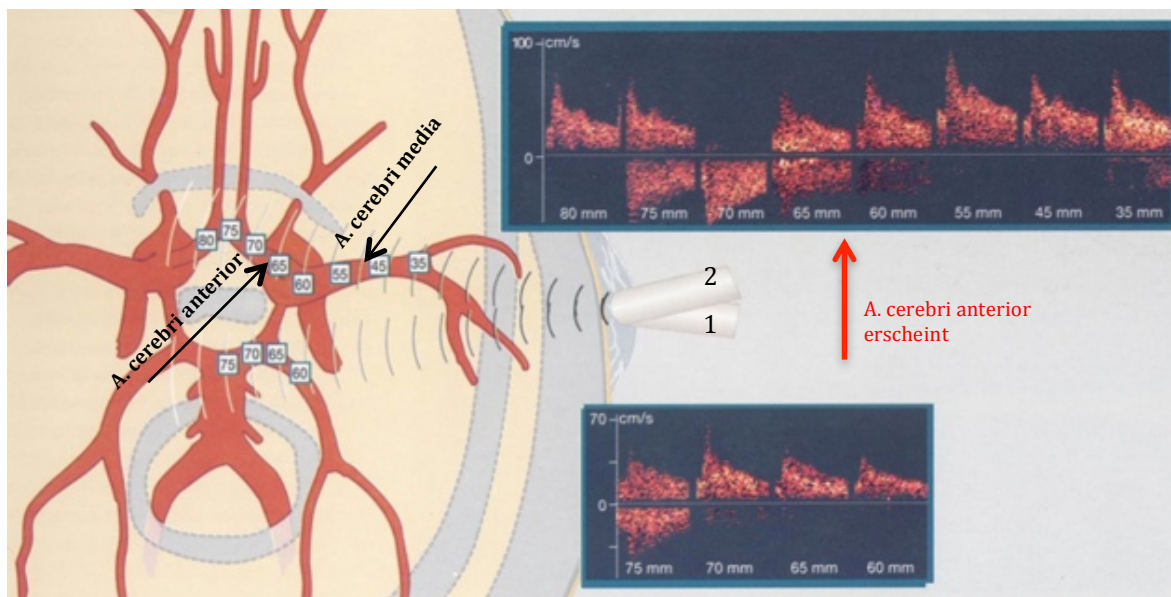


Abb. 23: Links: Circulus willisii
Rechts: Flussprofil der intrakraniellen Arterien mit Tiefenangabe in mm in zwei unterschiedlichen Schallwinkeln 1 und 2
Quelle: ELCAT GmbH

In der Abb. 23 werden die intrakraniell gelegenen Arterien dargestellt. Eine sondenwärts gerichtete Flussrichtung entspricht dem Flussprofil oberhalb der Null-Linie, eine Flussrichtung von der Sonde weg hat ein negatives Vorzeichen und liegt daher unterhalb der Null-Linie.

Beginnt man die transkraniale Dopplersonographie transtemporal bei einer Schalltiefe von 50 mm, so sieht man das sondenwärts gerichtete Flussprofil der A. cerebri media. Steigert man die Untersuchungstiefe, tritt das Dopplersignal des Segments A1 der ipsilateralen A. cerebri anterior langsam in Erscheinung. Diese Flussrichtung ist von der Sonde weggerichtet, was in Abb. 17 ab einer Tiefe von ca. 60 - 65 mm mit der Kurve unterhalb der Null-Linie deutlich zu erkennen ist. Das Segment A1 der linken A. cerebri anterior lässt sich bis zu einer Tiefe von ca. 75 mm weiter verfolgen, bis man auf das A1-Segment der kontralateralen rechten A. cerebri anterior im Schallfenster stößt, in dem die Flußrichtung wieder auf die Sonde zugerichtet ist.

2.5.2. Gerätebeschreibung

Damit periinterventionell das bestmögliche Signal der A. cerebri media leichter gefunden werden konnte, wurden sämtliche Patienten bereits einen Tag präoperativ mit dem Transkranialen Doppler auf der Normalstation untersucht. Mit einer handgehaltenen 1 MHz-DWL®-Ultraschallsonde der Firma Compumedics® (siehe Abb. 24) wurde auf beiden Seiten die A. cerebri media im temporalen Knochenfenster aufgesucht und die Stelle mit einem wasserfesten Stift auf der Haut markiert. Zudem wurden eigene Anmerkungen zum entsprechenden

Sondenwinkel und der Signaltiefe notiert. Dieses Vorgehen diente zur leichteren und schnelleren Auffindung der Signale vor der periinterventionellen Messung. Während der Intervention wurde die spezielle Kopfhalterung DWL® DiaMon® der Firma Compumedics® mit den beiden bilateral angebrachten patentierten Multi-Frequenz-Sonden 2+2,5MHz für Embolie-Differenzierung zwischen gasförmigen und festen Partikeln verwendet (siehe Abb. 24). Diese Sonden können mit einer geschraubten Befestigung in der gewünschten Position und Winkelung fixiert werden (siehe Abb. 24).



*Abb. 24: Sondenkopfhalterung DiaMon® und handgehaltene Sonde (ganz rechts)
Quelle: DWL® Compumedics®*

Die DWL®-Software wurde mit der Spezialsoftware für Embolie-Detektion und Embolie-Differenzierung ergänzt.

War das optimale Signal gefunden, wurde die Ultraschallintensität für die Aufzeichnungsdauer so gewählt, dass das normale Flussprofil gerade noch zu erkennen war.

Die Gesamtuntersuchung wurde in spezifische Abschnitte je nach Implantationsmethode unterteilt (siehe unten). Zur Erleichterung der anschließenden postinterventionellen Offline-Auswertung wurden sogenannte Zeitmarker während der laufenden Signalaufzeichnung gesetzt, um die erfassten Signale den jeweiligen Interventionsphasen zuordnen zu können. Die somit entstandenen Einzelschritte sind in der Tabelle 3 aufgeführt.

TA-AVI	TF-AVI	AVR
Apexpunktion und AK-Passage	Leistenpunktion, Bogenpassage und AK-Passage	Beginn Kanülierung bis HLM-Start
Positionierung Valvuloplastieballon	Positionierung Valvuloplastieballon	HLM-Start bis X-Clamp
Valvuloplastie	Valvuloplastie	HLM-run
Einführung große Schleuse	Einführung große Schleuse	Declamping bis Kanülen- entfernung
Positionierung Klappe +Angios	Positionierung Klappe +Angios	
Klappenimplantation + Angios	Beginn bis Ende Klappenfreisetzung + Angios	

Tabelle 3: Einzelschritte: Aortenklappe (AK), Aortenklammer (X-Clamp), Entfernung der Aortenklammer (Declamping), Angiographien mit Kontrastmittelgabe (Angios), Kreislaufunterstützung durch die Herz-Lungen-Maschine (HLM-run)

Für die Offline-Auswertung nach jeder Intervention wurde die Anzahl der aufgezeichneten HITS für jede Körperseite ermittelt und je nach Größe und Art der entsprechenden Interventionsphase zugeteilt. Hierfür wurden spezielle Excel-Tabellen angelegt und daraus graphische Abbildungen erstellt.

2.5.3. Unterteilung der HITS

Anhand der Stärke der Echoreflexion wurde eine Größenunterscheidung vorgenommen. In dieser Arbeit wurde zwischen „kleinen HITS“ mit 14-19 dB und „großen HITS“ über 19 dB unterschieden.

Die zusätzliche Differenzierung zwischen festen und gasförmigen HITS gelang durch die hier verwendeten DWL®-Spezialsonden der Firma Compumedics® (s. Abb.24).

2.6. Statistik

Die folgenden deskriptiven und induktiven Auswertungen wurden mit dem statistischen Programmpaket SPSS 22.0 erstellt. Für die Beratung und die Analysen wurde ein diplomierter

2. MATERIAL UND METHODEN

Statistiker hinzugezogen. Die graphische Darstellung erfolgt mit Hilfe von SigmaPlot® Version 10.0 der Firma Systat Software GmbH in Eigenarbeit.

Als Signifikanzniveau für alle eingesetzten statistischen Tests wird im Folgenden der Wert 0,05 verwendet. Wird ein p-Wert ermittelt, der größer als dieser Wert ist, wird somit das Signifikanzniveau verfehlt. Im Allgemeinen spricht man von hochsignifikanten Ergebnissen bei $p < 0.01$. Signifikante Ergebnisse liegen zwischen einem Wert von $0.01 < p < 0.05$. Liegt der p-Wert zwischen 0.05 und 0.1, hat man es mit einem schwach signifikanten Ergebnis zu tun (Eckey, 2006). Für die Graphische Darstellung wird der Mittelwert (MW) mit dem dazugehörigen Standardfehler des Mittelwertes (SEM) verwendet.

3. Ergebnisse

Auf den folgenden Seiten werden die empirischen Ergebnisse dieser prospektiven klinischen Studie präsentiert. Zunächst wurde auf die Befunde der MRT-Untersuchungen eingegangen. Anschließend wurden die Ergebnisse der Protein S100 β -Bestimmung näher beschrieben, bevor die neurokognitiven Tests im Detail ausgewertet und die Ergebnisse dargestellt wurden. Abschließend werteten wir die Emboliedetektion mittels der periinterventionell durchgeführten Transkraniellen Dopplersonographie für jedes Therapieverfahren aus, wobei die entstandene Embolielast einzelner Arbeitsschritte speziell dargestellt wurde.

3.1. MRT

Eine prä- und postoperative MRT-Untersuchung erhielten 26 von 50 TA-AVI-Patienten, wobei bei 50,00 % ($\pm 10,00$) (n=13) eine frische cerebrale ischämische Läsion diagnostiziert wurde. In der Gruppe der TF-AVI wurden 22 von 44 Patienten einer prä- und postoperativen MRT-Untersuchung unterzogen, wobei bei 59,09 % ($\pm 10,73$) (n=13) eine frische ischämische Hirnparenchym-läsion nachgewiesen wurde. 17 der 27 AVR-Patienten wurden prä- und postoperativ mittels kranialer MRT untersucht, wobei bei 29,41 % ($\pm 11,39$) (n=5) eine frische Ischämie zu verzeichnen war. Die Ergebnisse der drei Gruppen sind in der Abbildung 25 prozentual dargestellt.

Patienten mit einer bereits präoperativ bestehenden Kontraindikation wurden keiner MRT-Untersuchung unterzogen. Zudem ergaben sich Konstellationen, bei denen zwar eine präoperative MRT durchgeführt wurde, eine postoperative Vergleichsaufnahme jedoch nicht stattfinden und somit bei diesen Patienten keine Aussage bezüglich frischer postinterventioneller ischämischer Hirnparenchym-läsionen getroffen werden konnte. So erhielten 18 von 50 Patienten der TA-AVI-Gruppe keine postoperative MRT, obwohl die präoperative Untersuchung stattgefunden hatte. Bei sieben Patienten wurde eine postoperative Schrittmacherimplantation notwendig. Weitere sieben Patienten wurden noch während des Intensiv Aufenthaltes in eine andere Klinik verlegt bzw. verfrüht in die Anschlussheilbehandlung entlassen. Vier Patienten verstarben während des Klinikaufenthaltes noch vor der geplanten postoperativen Untersuchung.

In der Gruppe TF-AVI fehlte bei 17 Patienten die postoperative MRT-Vergleichsuntersuchung. Sieben Patienten konnten wegen einer postoperativen Schrittmacherimplantation keine zweite Untersuchung erhalten und sechs Patienten verstarben

vor der geplanten postoperativen Untersuchung. Vier Patienten wurden verfrüht entlassen bzw. während des Intensivaufenthaltes in eine andere Klinik verlegt.

In der AVR-Gruppe war bei fünf Patienten keine postoperative MRT möglich, da diese ungeplant verfrüht entlassen wurden bzw. eine Patientin kurz nach der Operation verstarb.

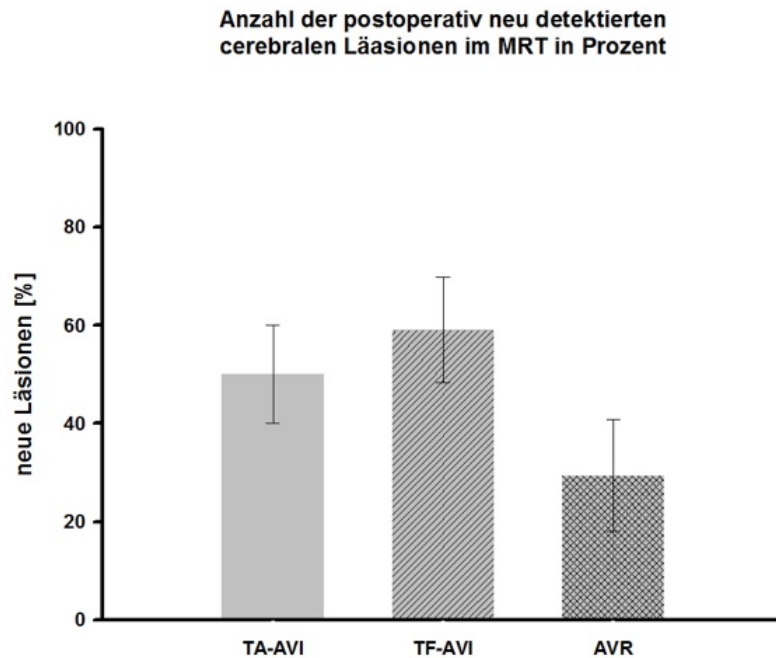


Abb. 25: *Prozentsatz der postoperativen frischen cerebralen Läsionen der drei Gruppen im Vergleich.*
TA-AVI: 50,00 % bei $n=26$; TF-AVI: 59,09 % bei $n=22$; AVR: 29,41 % bei $n=17$
(n =Anzahl der Patienten)

Interpretation: Es bestand kein nachweisbarer Zusammenhang zwischen der OP-Art und dem Auftreten von frischen ischämischen Läsionen in der MRT. Insgesamt wurde bei 31 von 65 untersuchten Patienten eine frische ischämische Hirnparenchym-Läsion in der kraniellen MRT detektiert. Das entsprach einem prozentualen Anteil von 47,69 %.

3.2. Protein S100 β

Mit Hilfe der Bestimmung des Proteins S100 β im Blutserum der Patienten zu definierten Zeitpunkten (direkt präoperativ, direkt postoperativ, nach 24h und nach 48h) konnte in der AVR-Gruppe eine hochsignifikant erhöhte Konzentration des Proteins direkt postoperativ nach HLM-Einsatz nachgewiesen werden (präOP 0,11 ng/ml (\pm 0,02) und postOP 1,99 ng/ml (\pm 0,30); $p < 0,01$). Zusätzlich waren direkt postoperativ leicht erhöhte Werte in der TA-AVI-Gruppe zu verzeichnen (präOP 0,09 ng/ml (\pm 0,01) und postOP 0,35 ng/ml (\pm 0,03); $p < 0,33$). Eine Normalisierung der Serumkonzentrationen in allen drei Gruppen spätestens nach 48h ließ laborchemisch den Rückschluss auf keine größeren periinterventionellen ischämischen Hirnparenchymläsionen zu. Die direkt postoperativ erhöhten Werte in der AVR- und TA-AVI-Gruppe waren, wie von Büttner, Jönsson, Johnsson und Snyder bereits beschrieben, auf die Proteinfreisetzung durch den Einsatz der HLM (AVR-Gruppe) bzw. durch die chirurgische Manipulation am perikardialen Fettgewebe (TA-AVI) zurückzuführen (Büttner et. al. 1997, Jönsson et al., 1999, Johnsson, 2000 und Snyder et al., 2004).

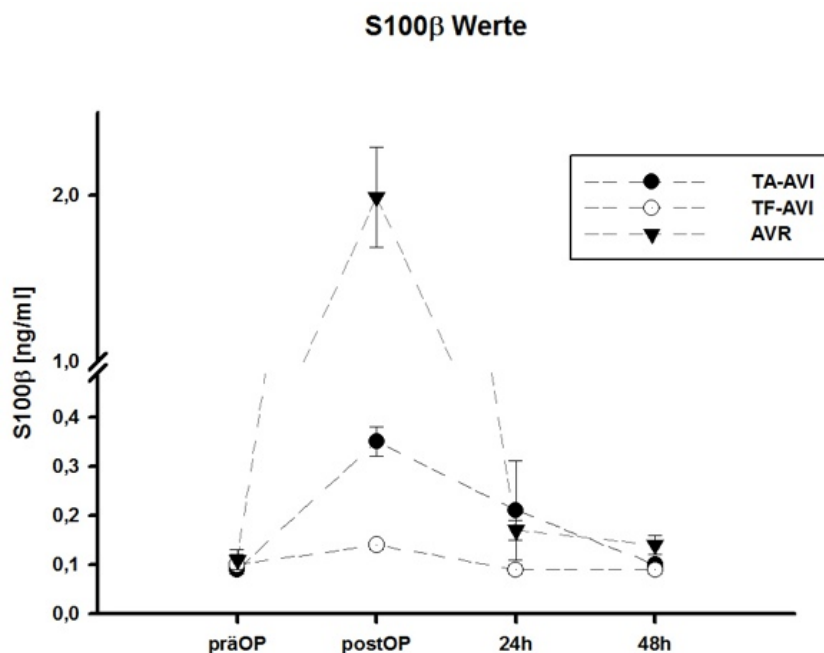


Abb. 26: Zeitliche Verlaufskurve der Protein S100 β -Konzentrationen im Blutserum der drei Gruppen im Vergleich.

TA-AVI: präOP 0,09 ng/ml (\pm 0,01), postOP 0,35 ng/ml (\pm 0,03),
 24h 0,21 ng/ml (\pm 0,10), 48h 0,10 ng/ml (\pm 0,01)
 TF-AVI: präOP 0,10 ng/ml (\pm 0,02), postOP 0,14 ng/ml (\pm 0,01),
 24h 0,09 ng/ml (\pm 0,01), 48h 0,09 ng/ml (\pm 0,01)
 AVR: präOP 0,11 ng/ml (\pm 0,02), postOP 1,99 ng/ml (\pm 0,30),
 24h 0,17 ng/ml (\pm 0,02), 48h 0,14 ng/ml (\pm 0,02)

3. ERGEBNISSE

Interpretation: Die Operationsart hatte einen hochsignifikanten Einfluss auf die Zielvariable ($p < 0,001$), da es in allen drei Gegenüberstellungen einen hochsignifikanten paarweisen Unterschied zwischen den Operationsarten gab. Nach 48h normalisierten sich die Werte wieder und es bestand kein signifikanter Unterschied mehr, $p > 0,05$. Der postOP-Wert der AVR-Gruppe war im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen hochsignifikant erhöht ($p < 0,001$).

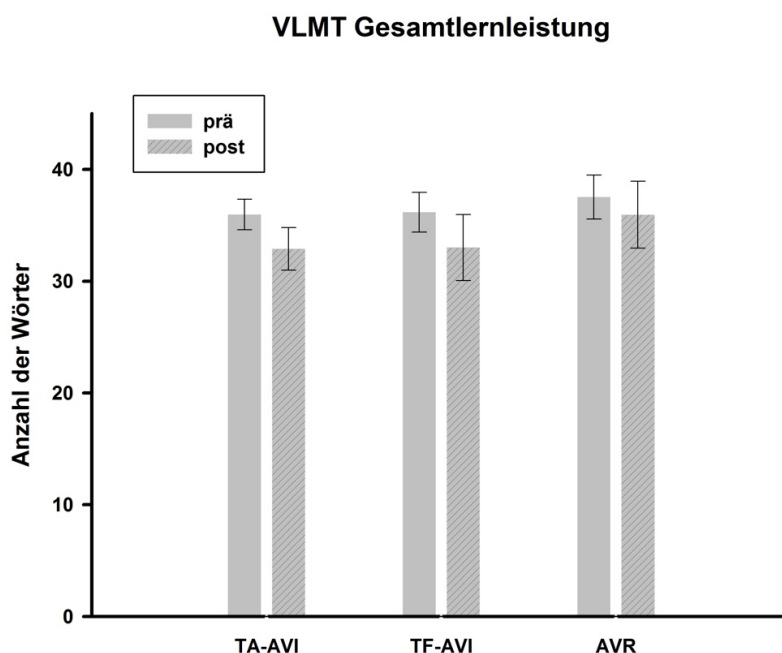
3.3. Neurokognitive Testverfahren

Die neurokognitiven Testverfahren wurden bei jedem Patienten jeweils präoperativ und vor der Entlassung durchgeführt. Die folgenden Unterpunkte zeigen die detaillierte Auswertung eines jeden Tests und die Untersuchung auf signifikante Unterschiede zwischen der prä- und postoperativen neurokognitiven Leistung.

3.3.1. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Die folgenden Grafiken stellen die Gruppenmittelwerte (MW) und den Standardfehler (SEM) der einzelnen Variablen dar.

Die Gesamtlernleistung (Abb. 27) ergab sich aus der Addition der gemerkten Wörter eines jeden Durchgangs (DG 1-5). Somit betrug der maximal erreichbare Wert der Gesamtlernleistung 75. In der TA-AVI-Gruppe betrug der MW präoperativ 35,96 ($\pm 1,36$) und postoperativ 32,88 ($\pm 1,90$). Die Patienten der TF-AVI-Gruppe merkten sich präoperativ im Mittel 36,17 Wörter ($\pm 1,78$) und postoperativ 33,00 Wörter ($\pm 2,96$). Die Gruppe der AVR brachte es präoperativ durchschnittlich auf 37,52 Wörter ($\pm 1,96$) und postoperativ auf 35,94 Wörter ($\pm 2,99$).



*Abb. 27: Gesamtlernleistung der drei Gruppen im prä- zu postoperativen Vergleich.
TA-AVI: n=48 präoperativ, n=34 postoperativ; TF-AVI: n=41 präoperativ, n=25 postoperativ; AVR: n=25 präoperativ, n=16 postoperativ (n=Anzahl der Patienten)*

Interpretation: Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen prä- und postoperativen Werten sowie zwischen den unterschiedlichen Gruppen, da der p-Wert $> 0,1$ war.

Um Aussagen über den Verlust der gemerkten Wörter nach der erfolgten Interferenzliste bzw. über die sogenannte retrograde Hemmung treffen zu können, wurde die Wörteranzahl aus DG 6 von der Wörteranzahl aus DG 5 subtrahiert und grafisch dargestellt (Abb.28). Die Anzahl der vergessenen Wörter betrug in der TA-AVI-Gruppe präoperativ im Mittel 2,83 ($\pm 0,31$) und postoperativ 2,68 ($\pm 0,28$). Patienten der TF-AVI-Gruppe vergaßen präoperativ durchschnittlich 2,56 ($\pm 0,32$) und postoperativ 2,96 Wörter ($\pm 0,44$), während es in der Gruppe der AVR präoperativ 3,20 ($\pm 0,41$) und postoperativ 2,69 Wörter ($\pm 0,41$) waren.

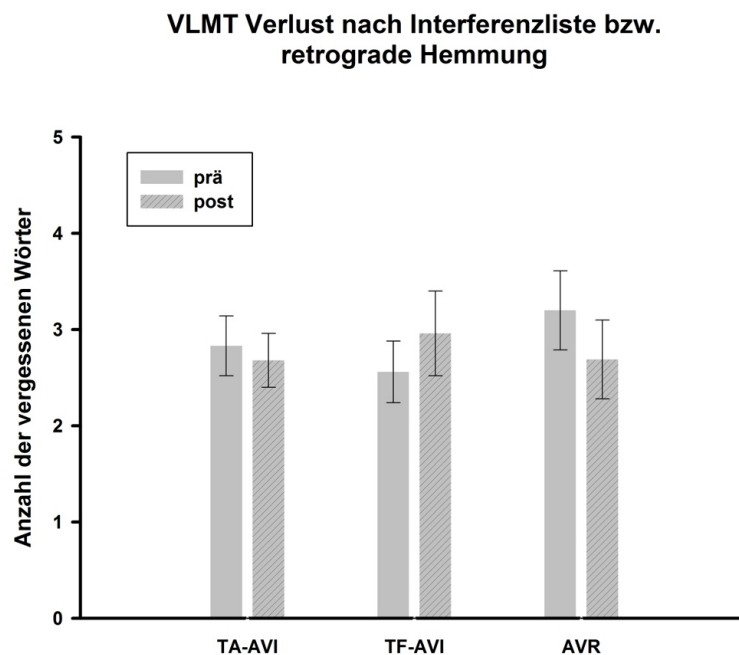


Abb. 28: Verlust nach Interferenzliste bzw. retrograde Hemmung der drei Gruppen im prä- und postoperativen Vergleich.
TA-AVI: $n=48$ präoperativ, $n=34$ postoperativ; TF-AVI: $n=41$ präoperativ, $n=25$ postoperativ; AVR: $n=25$ präoperativ, $n=16$ postoperativ (n =Anzahl der Patienten)

Interpretation: Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen prä- und postoperativen Werten sowie zwischen den unterschiedlichen Gruppen, da der p -Wert $>0,1$ war.

Der Verlust der Wörter nach zeitlicher Verzögerung ergab sich aus der Subtraktion der im DG 7 gemerkten Wörter von der Anzahl der Wörter aus DG 5. Die TA-AVI-Gruppe vergaß präoperativ im Mittel 2,73 Wörter ($\pm 0,39$) und postoperativ 3,09 Wörter ($\pm 0,33$). In der TF-AVI-Gruppe betrug der Mittelwert präoperativ 2,71 ($\pm 0,38$) und postoperativ 2,96 ($\pm 0,40$). Die Gruppe mit AVR vergaß präoperativ durchschnittlich 2,32 Wörter ($\pm 0,39$) und postoperativ 2,75 Wörter ($\pm 0,43$). In Abb. 29 wurden die Mittelwerte mit SEM grafisch veranschaulicht.

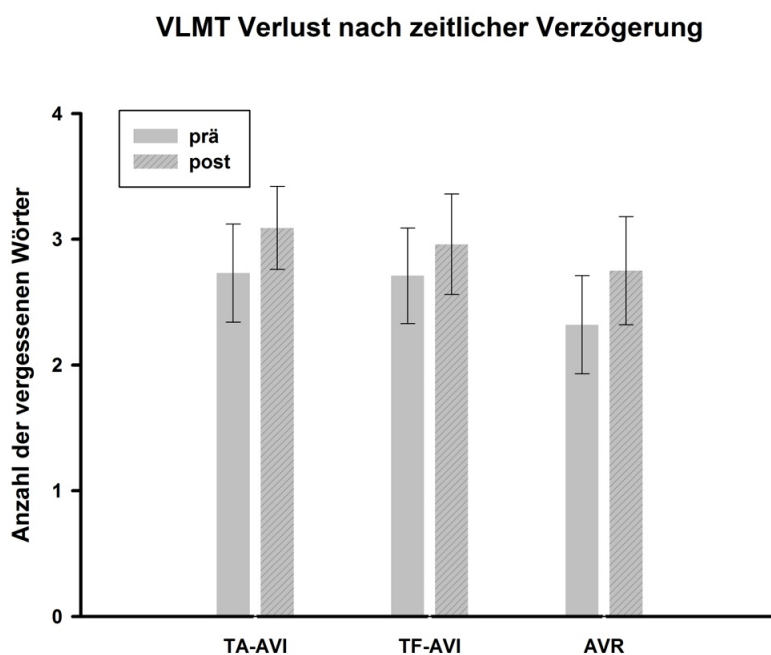


Abb. 29: Verlust nach zeitlicher Verzögerung der drei Gruppen im prä- und postoperativen Vergleich.

TA-AVI: $n=48$ präoperativ, $n=34$ postoperativ; TF-AVI: $n=41$ präoperativ, $n=25$ postoperativ; AVR: $n=25$ präoperativ, $n=16$ postoperativ (n =Anzahl der Patienten)

Interpretation: Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen prä- und postoperativen Werten sowie zwischen den unterschiedlichen Gruppen, da der p -Wert $>0,1$ war.

Zur Angabe der Lernfähigkeit wurde die Differenz aus der Anzahl der gemerkten Wörter im letzten (DG 5) und im ersten Durchgang (DG 1) berechnet. Die Patienten der TA-AVI-Gruppe konnten sich präoperativ nach dem fünften Durchgang durchschnittlich 5,25 Wörter ($\pm 0,32$) mehr merken als im ersten Durchgang, wohingegen es postoperativ 4,15 Wörter ($\pm 0,43$) waren. In der TF-AVI-Gruppe betrug der Mittelwert der präoperativ eingeprägten Wörter 4,74 ($\pm 0,34$) und der Postoperativen 3,88 ($\pm 0,37$). Die Patienten der AVR-Gruppe erlernten bis zum fünften Durchgang präoperativ im Mittel 5,32 ($\pm 0,47$) und postoperativ 4,44 Wörter ($\pm 0,37$). Die entsprechende grafische Darstellung sieht man nachfolgend in Abb. 30.

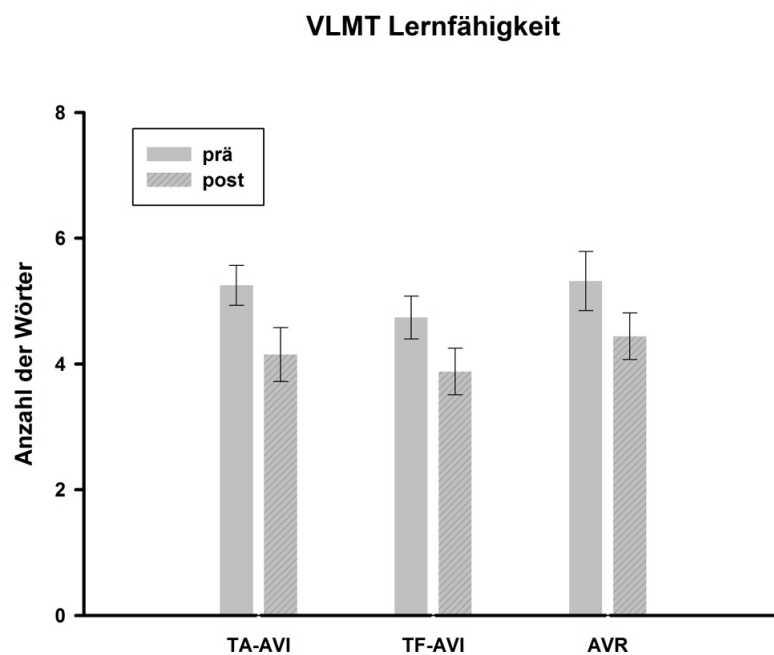
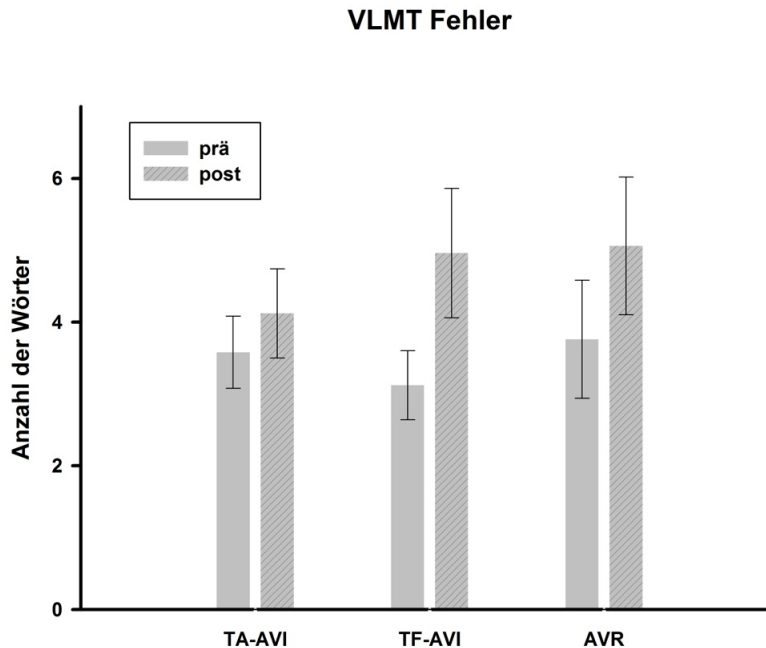


Abb. 30: Lernfähigkeit der drei Gruppen im prä- und postoperativen Vergleich.
 TA-AVI: n=48 präoperativ, n=34 postoperativ; TF-AVI: n=41 präoperativ, n=25 postoperativ; AVR: n=25 präoperativ, n=16 postoperativ (n= Anzahl der Patienten)

Interpretation: Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen prä- und postoperativen Werten in allen drei Gruppen (TA-AVI $p=0,044$; TF-AVI $p=0,019$; AVR $p=0,037$). Die Operationsart übte keinen Einfluss aus, da der p-Wert $>0,1$ war.

Die aufgetretenen Fehler wurden ebenfalls notiert, aufsummiert und gruppenbezogen prä- und postoperativ miteinander verglichen (Abb. 31). Präoperativ machten die Patienten der Gruppe TA-AVI im Mittel 3,58 ($\pm 0,50$), postoperativ 4,12 Wortfehler ($\pm 0,62$). In der Gruppe TF-AVI konnten präoperativ durchschnittlich 3,12 Fehler ($\pm 0,48$) und postoperativ 4,96 ($\pm 0,90$) verzeichnet werden. In der AVR-Gruppe waren es präoperativ 3,76 ($\pm 0,82$), während der postoperative Mittelwert bei 5,06 Fehlern ($\pm 0,96$) lag.



*Abb. 31: Fehleranzahl der drei Gruppen im prä- und postoperativen Vergleich.
TA-AVI: n=48 präoperativ, n=34 postoperativ; TF-AVI: n=41 präoperativ, n=25 postoperativ; AVR: n=25 präoperativ, n=16 postoperativ (n= Anzahl der Patienten)*

Interpretation: In der Gruppe TF-AVI wurden postoperativ hochsignifikant mehr Fehler gemacht als präoperativ ($p=0,005$). In der AVR-Gruppe ließ sich lediglich eine Tendenz zur postoperativen Verbesserung erkennen ($p=0,084$). Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Interventionsmethoden waren nicht signifikant, da der p-Wert 0,945 betrug.

3.3.2. Trail Making-Test A und B

In den beiden unten aufgeführten Abbildungen wurden jeweils die für den Test benötigten Zeiten in Sekunden gruppenspezifisch im prä- und postoperativen Vergleich dargestellt.

Für den Teil A (Abb. 32) benötigten die TA-AVI-Patienten präoperativ im Mittel 84,64 Sekunden ($\pm 16,81$) und postoperativ 85,03 Sekunden ($\pm 5,60$). In der TF-AVI-Gruppe betrug der präoperative Mittelwert 68,54 Sekunden ($\pm 6,41$), der Postoperative 71,88 Sekunden ($\pm 11,06$). Die AVR-Gruppe absolvierte den Test präoperativ durchschnittlich in 62,28 ($\pm 5,31$) und postoperativ in 78,47 Sekunden ($\pm 11,57$).

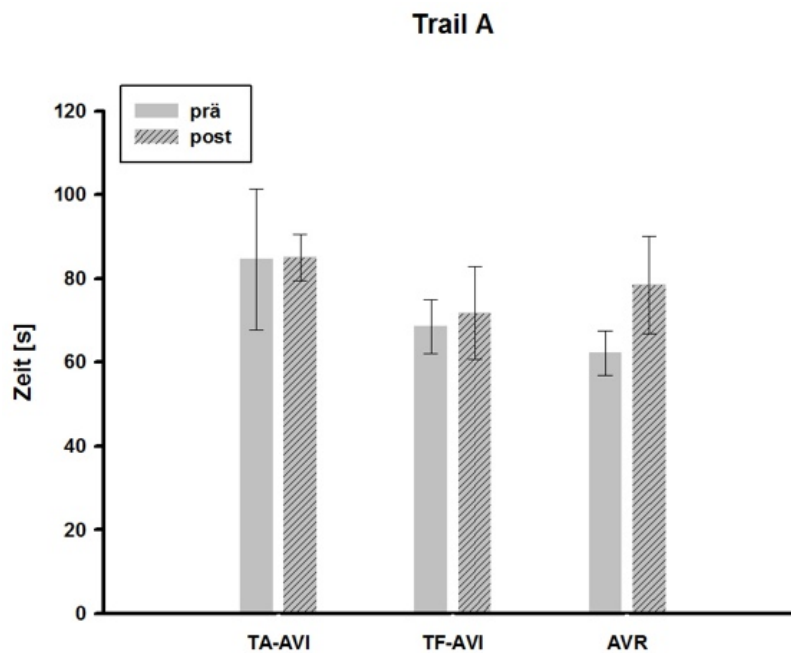


Abb. 32: Trail Making-Test A der drei Gruppen im prä- und postoperativen Vergleich.
 TA-AVI: n=44 präoperativ, n=29 postoperativ; TF-AVI: n=39 präoperativ, n=24 postoperativ; AVR: n=25 präoperativ, n=17 postoperativ (n= Anzahl der Patienten)

Interpretation: Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen prä- und postoperativen Werten sowie zwischen den unterschiedlichen Gruppen, da der p-Wert 0,072 betrug.

In Abb. 33 wurden die Durchführungszeiten (Mittelwert in Sekunden) mit der Standardabweichung (SEM) für Test B aller drei Gruppen im prä- und postoperativen Vergleich veranschaulicht. Während die TA-AVI-Gruppe durchschnittlich 187,41 Sekunden ($\pm 12,91$) für die präoperative und 263,72 Sekunden ($\pm 23,50$) für die postoperative Durchführung benötigte, waren es in der TF-AVI-Gruppe präoperativ 186,69 Sekunden ($\pm 13,32$) und postoperativ 175,79 Sekunden ($\pm 19,14$). Die Patienten der AVR-Gruppe schafften den präoperativen Durchgang im Mittel in 158,96 ($\pm 14,97$) und postoperativ in 211,26 Sekunden ($\pm 33,31$).

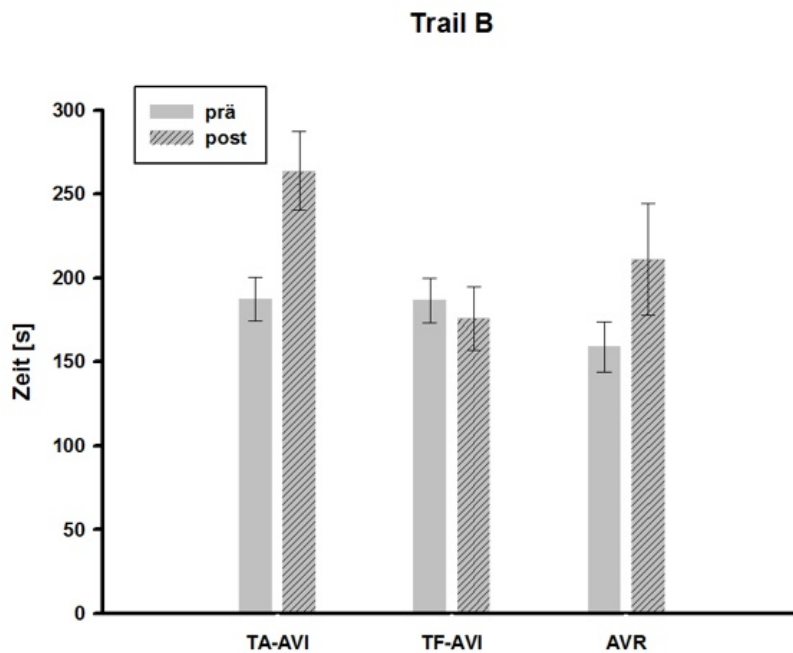


Abb. 33: Trail Making-Test B der drei Gruppen im prä- und postoperativen Vergleich.
 TA-AVI: $n=44$ präoperativ, $n=29$ postoperativ; TF-AVI: $n=39$ präoperativ, $n=24$ postoperativ; AVR: $n=25$ präoperativ, $n=19$ postoperativ (n = Anzahl der Patienten)

Interpretation: Zwischen den Messungen lagen hochsignifikante Unterschiede vor ($p=0,001$). Die Unterschiede zwischen den Interventionsarten waren ebenfalls signifikant ($p=0,034$). Die daraufhin durchgeführten paarweisen Vergleiche ergaben jeweils schwache signifikante Unterschiede. Die Gruppe TA-AVI benötigte dabei für die prä- und postoperative Durchführung des Tests tendenziell die längste Zeit, gefolgt von der TF-AVI und der AVR-Gruppe (Scheffé-Test: TA-AVI/TF-AVI $p=0,084$; TF-AVI/AVR $p=0,991$; TA-AVI/AVR $p=0,091$ sowie Games-Howell-Test: TA-AVI/TF-AVI $p=0,072$; TF-AVI/AVR $p=0,989$; TA-AVI/AVR $p=0,080$). Die postoperativen Durchführungszeiten zeigten sich gegenüber den Präoperativen in der Gruppe TA-AVI hochsignifikant länger ($p<0,001$), während die Gruppe TF-AVI postoperativ eine nicht signifikante Verbesserung in der Durchführungszeit aufwies ($p=0,970$). Die Gruppe AVR zeigte im präoperativen und postoperativen Vergleich keine signifikante Verschlechterung ($p=0,149$).

3.3.3. Grooved Pegboard

Mit Hilfe des Grooved Pegboard-Tests wurde die Feinmotorik und die visuell-motorische Funktion der Patienten prä- und postoperativ bewertet. Hierfür wurden die Zeiten der dominanten (meist rechts) und der nichtdominanten Hand separat gestoppt.

In Abb. 34 wurden zunächst die Mittelwerte der Gesamtzeiten (rechts und links addiert) in Sekunden sowie der SEM in der prä- und postoperativen Gegenüberstellung grafisch veranschaulicht. Die Patienten der TA-AVI-Gruppe benötigten präoperativ im Mittel 348,93 ($\pm 26,00$) und postoperativ 425,93 Sekunden ($\pm 39,99$), während es in der Gruppe der TF-AVI präoperativ 346,29 ($\pm 29,85$) und postoperativ 323,29 Sekunden ($\pm 36,68$) waren. In der AVR-Gruppe lag der Durchschnitt präoperativ bei 307,26 ($\pm 19,38$) sowie postoperativ bei 352,14 Sekunden ($\pm 32,14$).

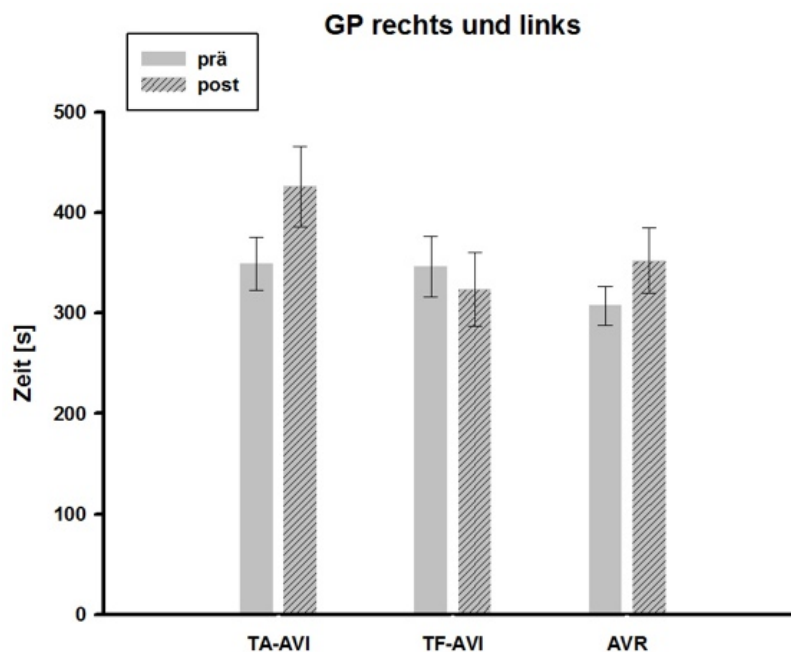


Abb. 34: Grooved Pegboard-Test Gesamtzeit der drei Gruppen im prä- und postoperativen Vergleich.

TA-AVI: $n=42$ präoperativ, $n=27$ postoperativ; TF-AVI: $n=35$ präoperativ, $n=21$ postoperativ; AVR: $n=23$ präoperativ, $n=14$ postoperativ (n = Anzahl der Patienten)

Interpretation: Die Unterschiede zwischen den Messungen waren hochsignifikant ($p=0,004$). Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede ($p=0,104$). In der Gruppe AVR zeigte sich eine hochsignifikante postoperative Verschlechterung ($p=0,005$). Die TA-AVI-Gruppe wies eine schwach signifikante Verschlechterung in der postoperativen Durchführung auf ($p=0,082$).

Die Betrachtung der unterschiedlichen Seiten im Einzelnen wurde in den beiden folgenden Abbildungen dargestellt.

Mit der rechten Hand (Abb. 35) benötigten die Patienten der TA-AVI-Gruppe präoperativ im Mittel 170,95 ($\pm 13,08$) und postoperativ 197,07 Sekunden ($\pm 16,16$). In der TF-AVI-Gruppe lag der Mittelwert vor dem operativen Eingriff bei 164,23 ($\pm 15,23$) und im Anschluss bei 158,59 Sekunden ($\pm 16,92$). Die AVR-Gruppe erreichte präoperativ durchschnittlich 150,26 ($\pm 10,05$) und postoperativ 167,50 Sekunden ($\pm 16,80$).

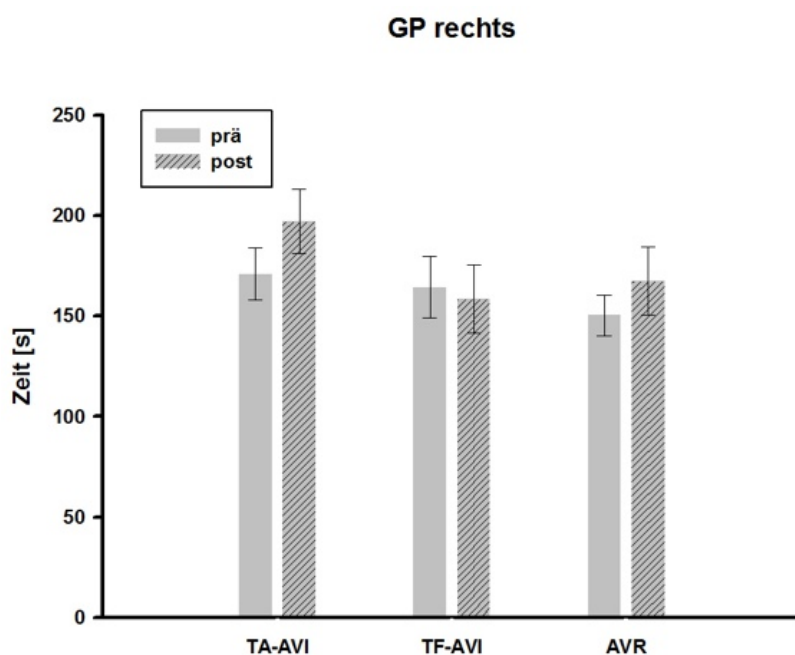


Abb. 35: Grooved Pegboard-Test Zeit für rechte Hand der drei Gruppen im prä- und postoperativen Vergleich.

TA-AVI: n=44 präoperativ, n=29 postoperativ; TF-AVI: n=35 präoperativ, n=22 postoperativ; AVR: n=23 präoperativ, n=14 postoperativ (n= Anzahl der Patienten)

Interpretation: Zwischen den Messungen bestanden signifikante Unterschiede ($p=0,018$). Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Operationsarten waren nicht signifikant ($p=0,200$). Die AVR-Gruppe benötigte für die postoperative Durchführung signifikant länger ($p=0,044$). In der TA-AVI und TF-AVI-Gruppe ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der prä- und postoperativen Durchführung nachweisen ($p=0,106$ bzw. $p=0,336$).

Bei der Durchführung des Tests mit der linken Hand (Abb. 36) lag der Mittelwert der benötigten Zeiten in der TA-AVI-Gruppe vor der Operation bei 182,93 ($\pm 15,70$) und anschließend bei 233,22 Sekunden ($\pm 25,86$). In der TF-AVI-Gruppe betrug der Mittelwert präoperativ 182,53 ($\pm 17,41$) und postoperativ 167,05 Sekunden ($\pm 20,91$). Die Patienten der AVR-Gruppe benötigten im Vorfeld der Operation durchschnittlich 157,00 Sekunden ($\pm 10,31$) und postoperativ 184,64 Sekunden ($\pm 18,02$).

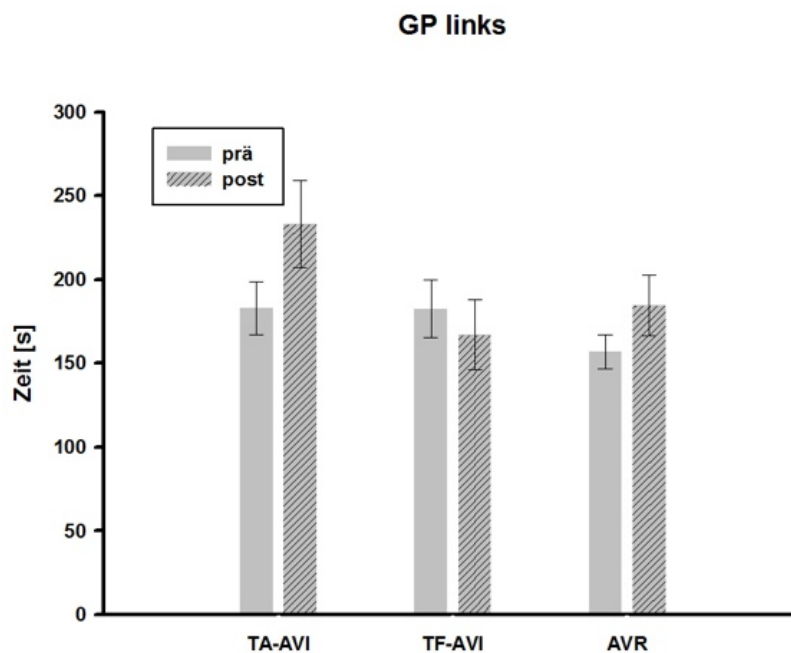


Abb. 36: Grooved Pegboard-Test Zeit für linke Hand der drei Gruppen im prä- und postoperativen Vergleich.

TA-AVI: n=42 präoperativ, n=27 postoperativ; TF-AVI: n=36 präoperativ, n=21 postoperativ; AVR: n=23 präoperativ, n=14 postoperativ (n= Anzahl der Patienten)

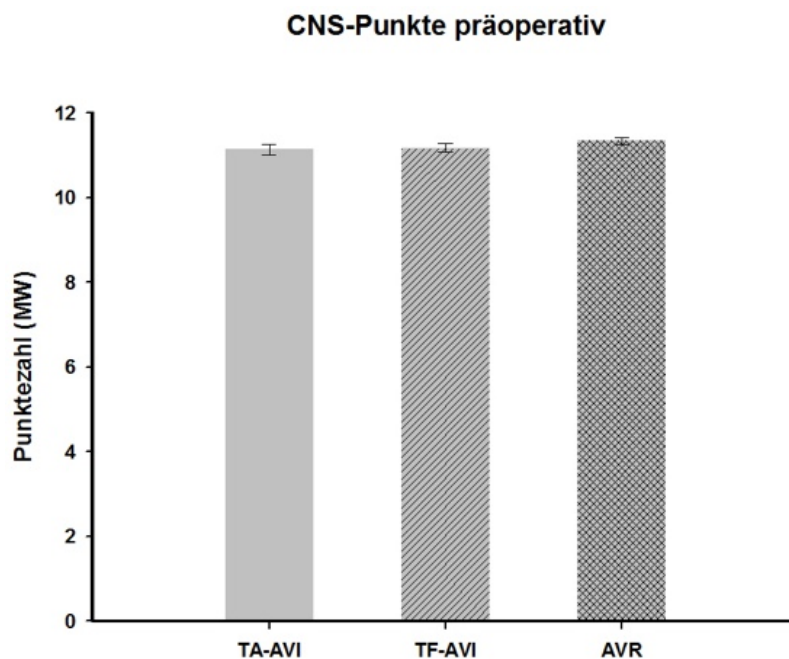
Interpretation: Die Unterschiede zwischen den prä- und postoperativen Messungen waren hochsignifikant ($p=0,004$). Zwischen den drei Operationsarten bestand kein signifikanter Unterschied ($p=0,91$). Die postoperative Durchführungszeit der AVR-Gruppe war erneut hochsignifikant länger ($p=0,003$). In der TA-AVI-Gruppe ließ sich aufgrund der postoperativen Verschlechterung ein schwach signifikanter Unterschied ($p=0,058$) nachweisen. In Zusammenschau mit der Abb. 34 wirkte sich vor allem die schwach signifikante postoperative Verschlechterung der linken Seite auf die Verschlechterung der Gesamtzeit aus. Ein möglicher Erklärungsansatz für dieses Phänomen ist der postoperative Wundschmerz im Bereich der linken Thoraxhälfte nach linkslateraler Mini-Thorakotomie und eine daraus resultierende Schonhaltung.

3.3.4. Canadian Neurological Scale

Die statistische Berechnung erfolgte anhand des nichtparametrischen Kruskal-Wallis Tests, da es bei den Daten nur sehr wenige verschiedene Ausprägungen gab und die Normalverteilung der Daten deutlich verletzt wurde.

Die Auswertung des CNS ergab präoperativ in der TA-AVI-Gruppe einen Mittelwert von 11,14 ($\pm 0,12$), während er in der TF-AVI-Gruppe bei 11,18 ($\pm 0,10$) und in der AVR-Gruppe bei 11,34 ($\pm 0,07$) lag.

Die grafische Umsetzung ist nachfolgend in Abb. 37 zu erkennen.



*Abb. 37: Präoperative CNS-Punkte der drei Gruppen im Vergleich.
TA-AVI: n=48; TF-AVI: n=41; AVR: n=25*

Interpretation: Zwischen den unterschiedlichen Gruppen bestand präoperativ kein signifikanter Unterschied, da der p-Wert mit 0,842 deutlich über dem Signifikanzniveau lag.

3. ERGEBNISSE

Die postoperative Auswertung des CNS (Abb. 38) erbrachte einen Durchschnitt von 10,76 ($\pm 0,35$) in der TA-AVI-Gruppe. Die Patienten der TF-AVI-Gruppe erreichten dagegen einen Mittelwert von 10,04 ($\pm 0,64$), die der AVR-Gruppe von 10,18 ($\pm 0,83$) Punkten.

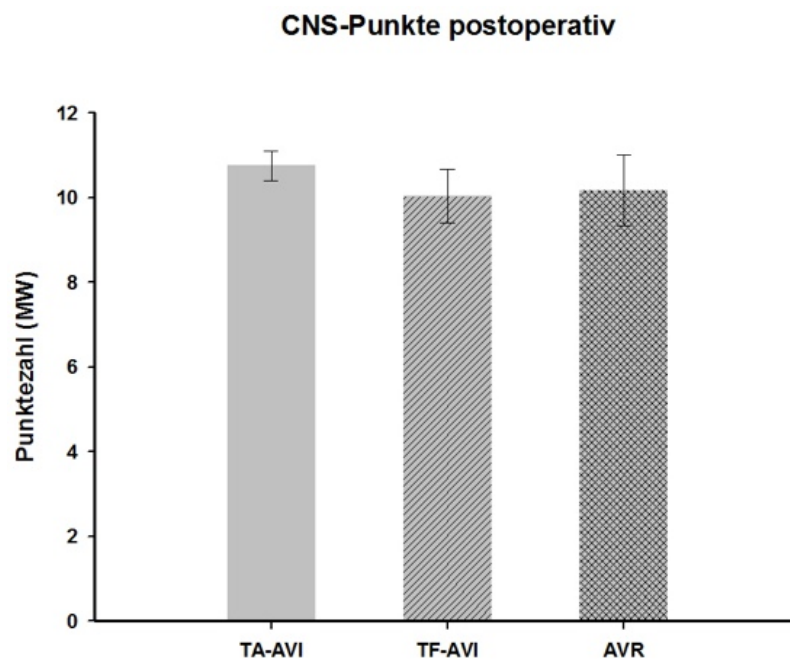


Abb. 38: Postoperative CNS-Punkte der drei Gruppen im Vergleich.
TA-AVI: $n=36$; TF-AVI: $n=26$; AVR: $n=19$

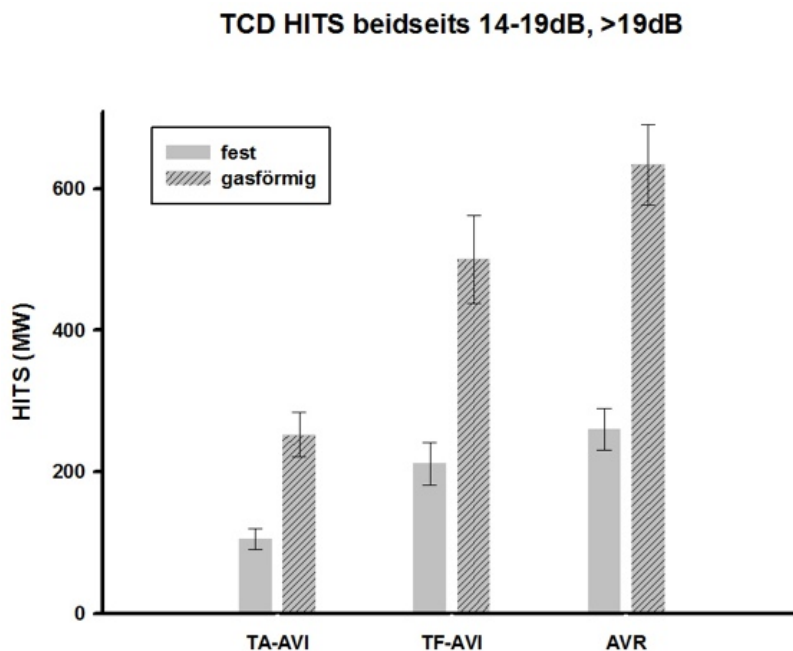
Interpretation: Zwischen den unterschiedlichen Gruppen bestand postoperativ kein signifikanter Unterschied, da der p-Wert mit 0,560 über dem Signifikanzniveau lag.

3.4. Periinterventionelle transkranielle Dopplersonographie

Mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie wurden periinterventionelle Aufzeichnungen des Blutflusses beidseits im Bereich der A. cerebri media durchgeführt. Die durch die Intervention entstandenen und aufgezeichneten HITS sind nach ihrer Beschaffenheit (fest oder gasförmig) sowie nach ihrer Größe (14 – 19 dB und über 19 dB) unterschieden worden.

Zunächst folgt eine grafische Gegenüberstellung der Verhältnisse fester zu gasförmigen HITS über den gesamten Interventionszeitraum in den unterschiedlichen Gruppen, jedoch ohne Berücksichtigung der HITS-Größe sowie der Kopfseite (Abb. 39).

In der TA-AVI-Gruppe wurden im Mittel über den gesamten Zeitraum beidseits 105,74 (\pm 14,89) feste und 253,00 (\pm 31,88) gasförmige HITS aufgezeichnet. In der TF-AVI-Gruppe waren es durchschnittlich 211,70 (\pm 29,94) feste und 500,43 (\pm 62,09) gasförmige HITS, während in der Patientengruppe AVR 260,56 (\pm 29,88) feste und 633,89 (\pm 56,25) gasförmige HITS gezählt wurden.



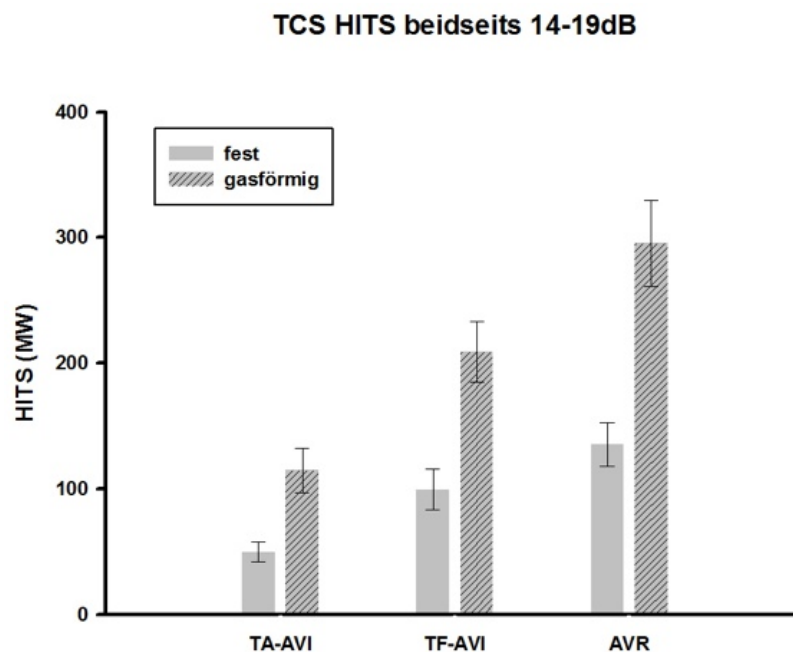
*Abb. 39: HITS beidseits im gesamten Interventionszeitraum, ohne Größendifferenzierung, bezogen auf die Gegenüberstellung von fest zu gasförmig.
TA-AVI: n=42; TF-AVI: n=30; AVR: n=18*

Interpretation: Die Anzahl der gemessenen gasförmigen HITS war hochsignifikant mehr als die der Festen ($p < 0,001$). Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Interventionsverfahren waren ebenfalls hochsignifikant ($p < 0,001$). Die Gruppe TA-AVI zeigte hierbei hochsignifikant weniger HITS im Vergleich zur Gruppe TF-AVI (Scheffé-Test $p = 0,001$; Games-Howell-Test

$p=0,002$) bzw. zur Gruppe AVR (Scheffé-Test $p<0,001$; Games-Howell-Test $p<0,001$). Der Unterschied zwischen der Gruppe TF-AVI und AVR war nicht signifikant (Scheffé-Test $p=0,266$; Games-Howell-Test $p=0,290$).

In Abb. 40 und 41 wurden die aufgezeichneten HITS getrennt nach ihrer Größe (14 – 19 dB oder über 19 dB) betrachtet und die jeweilige Anzahl der festen und gasförmigen HITS beidseits über den gesamten Interventionszeitraum gegenübergestellt.

In der separaten Ausarbeitung der 14 – 19 dB messenden HITS (Abb. 40) wurden bei den Patienten der TA-AVI-Gruppe im Mittel 49,84 ($\pm 8,00$) feste und 114,74 ($\pm 17,72$) gasförmige Signale gezählt. In der TF-AVI-Gruppe lag der Mittelwert der festen HITS bei 99,44 ($\pm 16,12$), während er bei den Gasförmigen 209,41 ($\pm 24,26$) betrug. Bei den Patienten der AVR-Gruppe wurden durchschnittlich 135,22 ($\pm 17,39$) feste und 295,50 ($\pm 34,33$) gasförmige HITS verzeichnet.



*Abb. 40: HITS beidseits im gesamten Interventionszeitraum, Größe 14 – 19 dB, bezogen auf die Gegenüberstellung von fest zu gasförmig.
TA-AVI: $n=38$; TF-AVI: $n=27$; AVR: $n=18$*

Interpretation: Die Anzahl der gasförmigen HITS der Größe 14-19dB war hochsignifikant mehr als die der festen HITS ($p<0,001$). Die Unterschiede zwischen den drei Verfahrensarten waren ebenfalls hochsignifikant ($p<0,001$). In der paarweisen Gegenüberstellung waren die HITS in der Gruppe TA-AVI signifikant weniger als in der Gruppe TF-AVI (Scheffé-Test $p=0,010$) bzw. hochsignifikant weniger im Games-Howell-Test ($p=0,008$). Im Vergleich zur Gruppe AVR waren jeweils hochsignifikante Unterschiede zu verzeichnen ($p<0,001$). Der Unterschied zwischen der

Gruppe TF-AVI und der Gruppe AVR war beim Scheffé-Test gerade noch schwach signifikant ($p=0,097$), im Games-Howell-Test ergab sich keine signifikante Differenz ($p=0,144$).

Die beidseitig über den gesamten Interventionszeitraum aufgezeichneten HITS mit einer Größe von über 19 dB sowie die Differenzierung in fest und gasförmig wurde gruppenspezifisch in Abb. 41 dargestellt.

Es wurden in der TA-AVI-Gruppe im Mittel 62,00 ($\pm 9,73$) feste und 156,89 ($\pm 20,54$) gasförmige HITS erfasst, während in der TF-AVI-Gruppe durchschnittlich 117,81 ($\pm 21,43$) feste und 314,59 ($\pm 50,84$) gasförmige HITS gezählt wurden. Bei den Patienten der AVR-Gruppe konnten im Durchschnitt 125,33 ($\pm 14,23$) feste und 338,39 ($\pm 34,62$) gasförmige HITS aufgezeichnet werden.

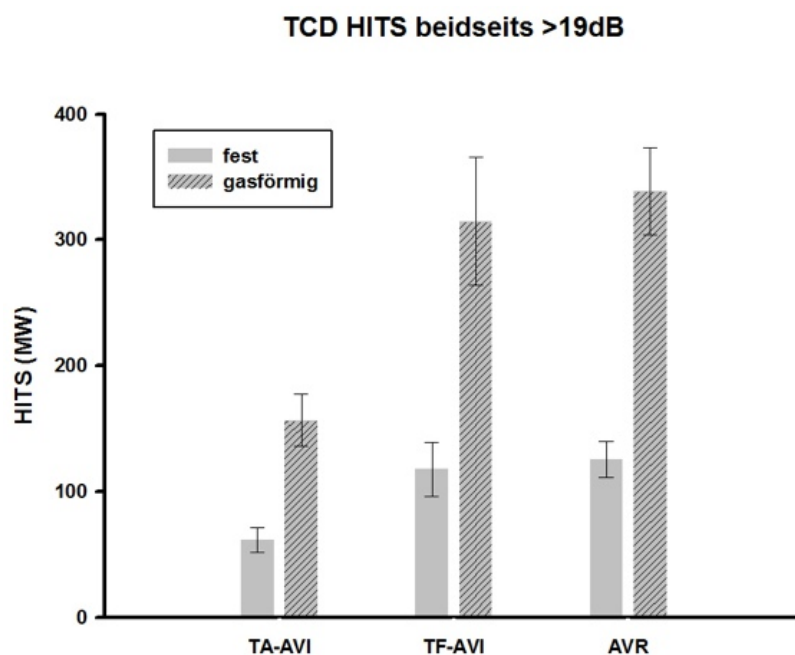


Abb. 41: HITS beidseits im gesamten Interventionszeitraum, Größe über 19 dB, bezogen auf die Gegenüberstellung von fest zu gasförmig.

TA-AVI: $n=38$; TF-AVI: $n=27$; AVR: $n=18$

Interpretation: In der Betrachtung der HITS > 19dB war die Anzahl der gasförmigen HITS gegenüber den Festen hochsignifikant größer ($p<0,001$). Die Art der Intervention beeinflusste die Messung ebenfalls hochsignifikant ($p<0,001$). Die paarweise Betrachtung zeigte, dass die HITS in der Gruppe TA-AVI im Scheffé-Test hochsignifikant weniger im Vergleich zur Gruppe TF-AVI und AVR waren ($p=0,004$). Der Games-Howell-Test zeigte hierbei einen signifikanten Unterschied im Vergleich TA-AVI zu TF-AVI ($p=0,017$) und einen hochsignifikanten Unterschied im Vergleich TA-AVI zu AVR ($p<0,001$). Der Unterschied zwischen der Gruppe TF-AVI und der Gruppe AVR war in beiden Tests gerade noch schwach signifikant (Scheffé-Test $p=0,918$; Games-Howell-Test $p=0,922$).

3. ERGEBNISSE

In der folgenden Patchwork-Grafik (Abb. 42 – 47) wurden die HITS seitenspezifisch gegenübergestellt. Hierbei wurden zum einen ausschließlich feste HITS mit einem Größenspektrum von über 14 dB (14 – 19 dB und über 19 dB), kleine feste HITS (14 – 19 dB) sowie große feste HITS (über 19 dB) betrachtet. Das Gleiche erfolgte mit ausschließlich gasförmigen HITS in den jeweiligen Größeneinteilungen und der Gegenüberstellung links zu rechts.

Abb.42 TCD HITS fest; 14-19dB, >19dB

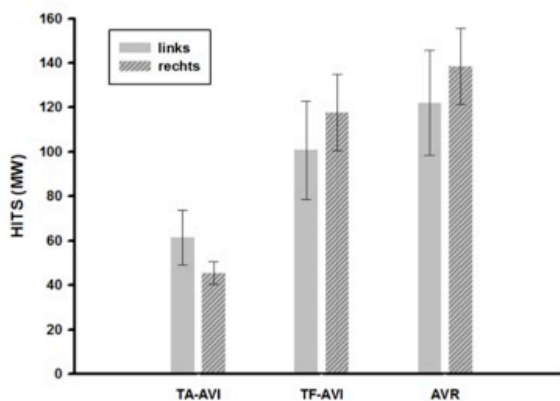


Abb.45 TCD HITS gasförmig; 14-19dB, >19dB

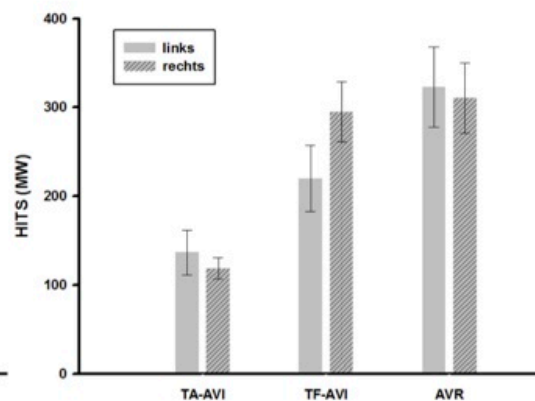


Abb.43 TCD HITS fest 14-19dB

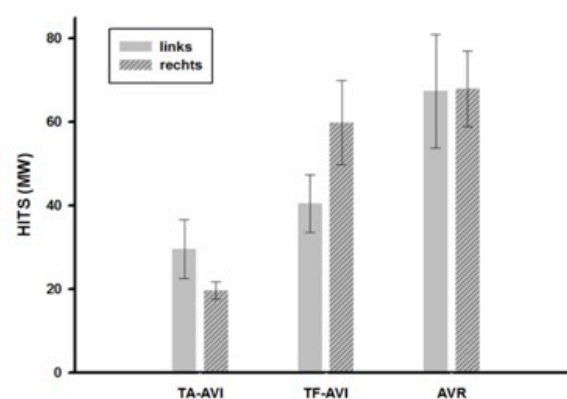


Abb.46 TCD HITS gasförmig 14-19dB

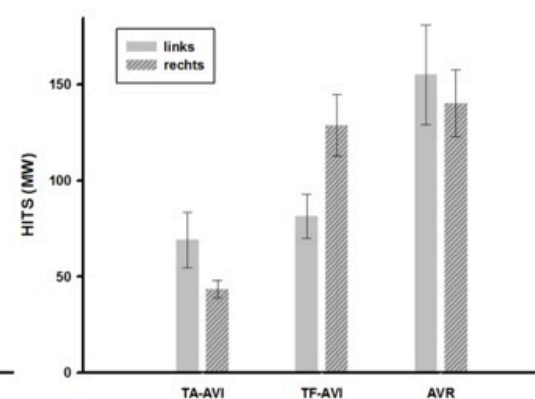


Abb.44 TCD HITS fest >19dB

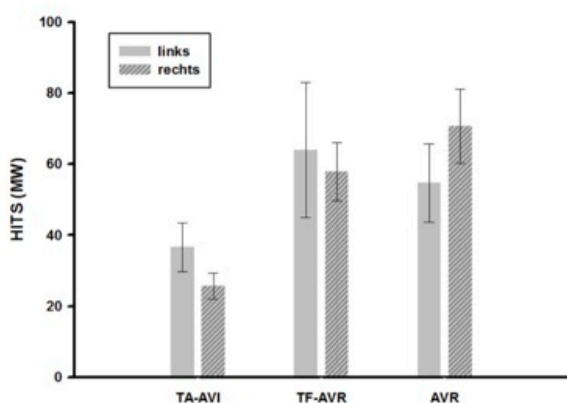
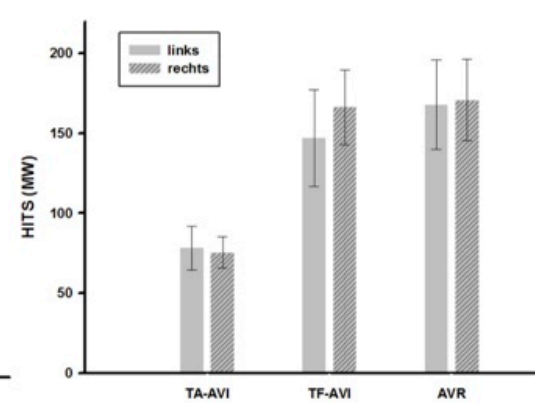


Abb.47 TCD HITS gasförmig >19dB



Interpretation: Bezüglich der Seitendifferenzierung ließen sich in sämtlichen Gegenüberstellungen keine signifikanten Unterschiede nachweisen ($p > 0,1$). Betrachtete man die festen und gasförmigen HITS getrennt, so ließen sich in der TA-AVI-Gruppe durchgehend hochsignifikant bzw. signifikant weniger HITS verglichen mit der TF-AVI-Gruppe nachweisen

3. ERGEBNISSE

($p < 0,01$ bzw. $0,01 < p < 0,05$), wobei die Unterschiede im Bereich der gasförmigen HITS deutlicher ausfielen.

In den folgenden Abbildungen (Abb. 48 – 50) wurden ohne Größendifferenzierung und ohne Seitenzugehörigkeit das Auftreten von jeweils festen und gasförmigen HITS zu spezifischen Einzelschritte der entsprechenden Interventionsmethode gemessen.

Bei der TA-AVI-Methode (Abb. 48) wurden in der Zeitspanne „Apexzugang inklusive Aortenklappenpassage“ im Mittel $24,32 (\pm 4,85)$ feste HITS und $63,79 (\pm 10,18)$ gasförmige HITS detektiert. In der Phase der „Positionierung des Valvuloplastieballons“ traten durchschnittlich $10,91 (\pm 2,44)$ feste und $23,94 (\pm 4,66)$ gasförmige HITS auf. Während der „Valvuloplastie“ waren es im Mittel $15,26 (\pm 2,55)$ feste HITS, wohingegen im Zeitabschnitt des Einbringens der „großen Schleuse“ über den Apex $33,26 (\pm 6,37)$ gasförmige HITS aufgezeichnet wurden. In der darauffolgenden Phase der „Positionierung der Klappe inklusive der Angiographien“ konnten durchschnittlich $34,06 (\pm 5,57)$ feste und $89,49 (\pm 14,93)$ gasförmige HITS gemessen werden. Im Zeitraum der eigentlichen „Klappenimplantation inklusive Angiographien“ erhielten wir Mittelwerte von $14,28 (\pm 2,37)$ für feste und $32,66 (\pm 3,99)$ für gasförmige HITS.

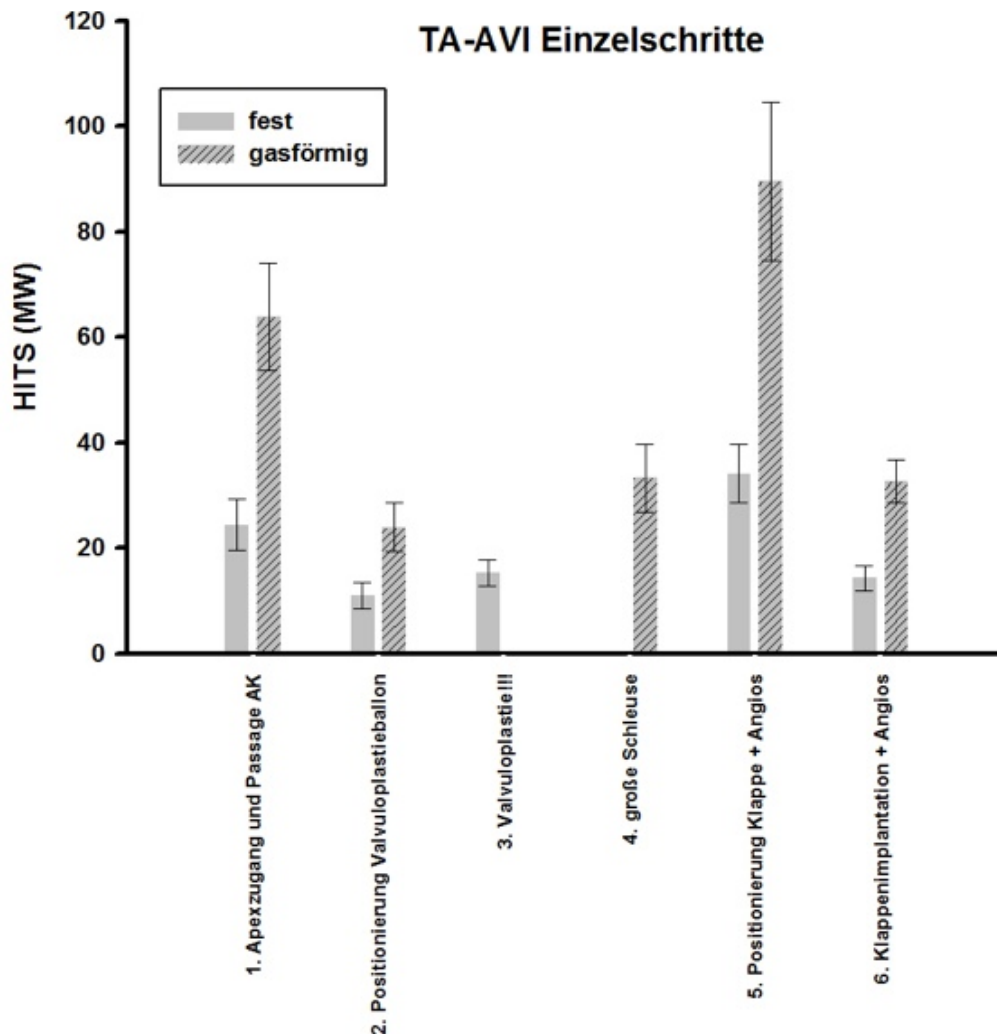


Abb. 48: Einzelschritte der transapikalen Aortenklappenimplantation mit jeweiliger HITS-Anzahl als Mittelwert und angegebenem SEM. Ohne Größendifferenzierung (14 – 19 dB und über 19 dB) bzw. ohne Seitenzugehörigkeit, bezogen auf die Gegenüberstellung von fest zu gasförmig

Interpretation: Zwischen den Messungen gab es sowohl bei den festen als auch bei den gasförmigen HITS hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,001$). In der genaueren Betrachtung waren im fünften Arbeitsschritt „Positionierung der Klappe inklusive der Angiographien“ die mit Abstand meisten HITS gemessen worden, gefolgt von dem ersten Arbeitsschritt „Apexzugang inklusive Aortenklappenpassage“.

Der paarweise Vergleich zeigte folgende signifikante Ergebnisse:

feste HITS

- 1. > 2. ($p=0,043$)
- 5. >> 2. ($p<0,001$)
- 5. >> 3. ($p=0,001$)
- 5. > 6. ($p=0,010$)

gasförmige HITS

- 1. >> 2. ($p=0,005$)
- 1. > 4. ($p=0,025$)
- 5. >> 2. ($p<0,001$)
- 5. >> 4. ($p<0,001$)
- 5. >> 6. ($p=0,006$)

3. ERGEBNISSE

Betrachtete man die Einzelschritte der TF-AVI-Methode (Abb. 49), so konnten wir in der Zeitspanne von der „Leistenpunktion mit Aortenbogenpassage inklusive der Aortenklappenpassage“ Mittelwerte von 79,46 ($\pm 15,31$) für feste und 148,25 ($\pm 23,21$) für gasförmige HITS berechnen. Während der „Positionierung des Valvuloplastieballons“ wurden durchschnittlich 15,83 ($\pm 3,28$) feste und 58,75 ($\pm 12,32$) gasförmige HITS aufgezeichnet.

Unter der „Valvuloplastie“ wurden im Mittel 24,68 ($\pm 9,53$) feste HITS detektiert, während in der Phase der „Platzierung der großen Schleuse“ über die Leiste 63,84 ($\pm 17,64$) gasförmige HITS gemessen werden konnten.

Zum Zeitpunkt der „Positionierung der Klappe inklusive der Angiographien“ betrug der Mittelwert der festen HITS 30,36 ($\pm 8,10$) und der gasförmigen HITS 80,48 ($\pm 16,70$). Von „Beginn bis Ende der Klappenimplantation inklusive den Angiographien“ wurden durchschnittlich 72,48 ($\pm 13,21$) feste und 199,00 ($\pm 40,11$) gasförmige HITS gezählt.

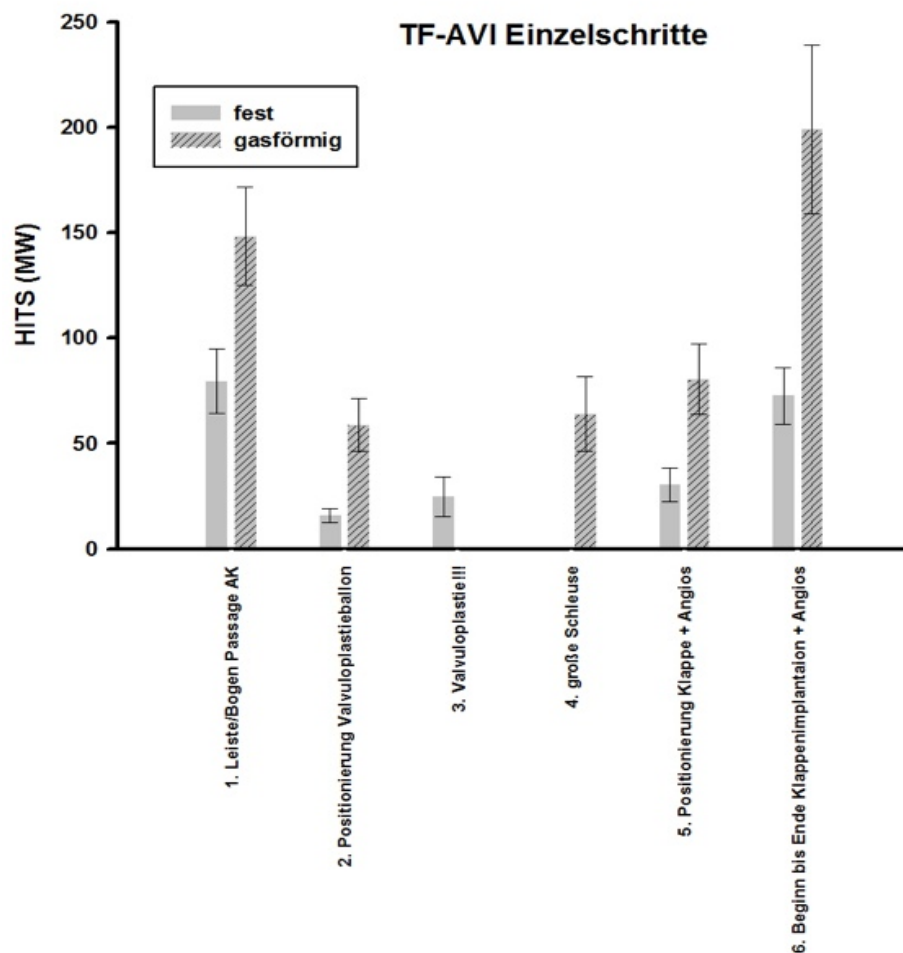


Abb. 49: Einzelschritte der transfemorale Aortenklappenimplantation mit jeweiliger HITS-Anzahl als Mittelwert und angegebenem SEM. Ohne Größendifferenzierung (14 – 19 dB und über 19 dB) bzw. ohne Seitenzugehörigkeit, bezogen auf die Gegenüberstellung von fest zu gasförmig

Interpretation: Die einzelnen Arbeitsschritte wiesen für feste und gasförmige HITS hochsignifikante Unterschiede auf ($p < 0,001$). Das mit Abstand höchste Aufkommen gasförmiger HITS stellte bei der TF-AVI-Methode der sechste Arbeitsschritt, die eigentliche Klappenimplantation inklusive der Angiographien, dar. Die Phase der „Leistenpunktion mit Aortenbogenpassage inklusive der Aortenklappenpassage“ wies ebenfalls deutlich erhöhte Messwerte für feste und gasförmige HITS auf.

Die paarweise Betrachtung zeigte folgende signifikante Ergebnisse:

feste HITS

- 1. >> 2. ($p=0,004$)
- 1. >> 3. ($p=0,002$)
- 1. > 5. ($p=0,028$)
- 6. >> 2. ($p=0,002$)

gasförmige HITS

- 1 > 2. ($p=0,023$)
- 1. > 4. ($p=0,014$)
- 6. > 2. ($p=0,011$)
- 6. > 4. ($p=0,037$)

Die Unterteilung in Einzelschritte der AVR-Methode mit der jeweiligen grafischen Darstellung der Anzahl der festen und gasförmigen HITS ist in Abbildung 50 zu sehen.

Von „Beginn der Kanülierung bis zum Start der HLM“ wurden im Mittel 11,18 ($\pm 3,39$) feste und 16,88 ($\pm 4,76$) gasförmige HITS aufgezeichnet. In der Phase vom „HLM-Start bis zum Setzen der Aortenklemme“ wurden durchschnittlich 35 ($\pm 16,56$) feste und 73,41 ($\pm 23,44$) gasförmige HITS erfasst. Die Mittelwerte während des „HLM-Einsatzes“ lagen bei 81,12 ($\pm 13,34$) für feste und 218,35 ($\pm 36,55$) für gasförmige HITS.

Im Zeitraum vom „Dekanülieren bis zum Entfernen sämtlicher Kanülen“ konnten im Mittel 142,72 ($\pm 21,73$) feste und 346,39 ($\pm 47,51$) gasförmige HITS detektiert werden.

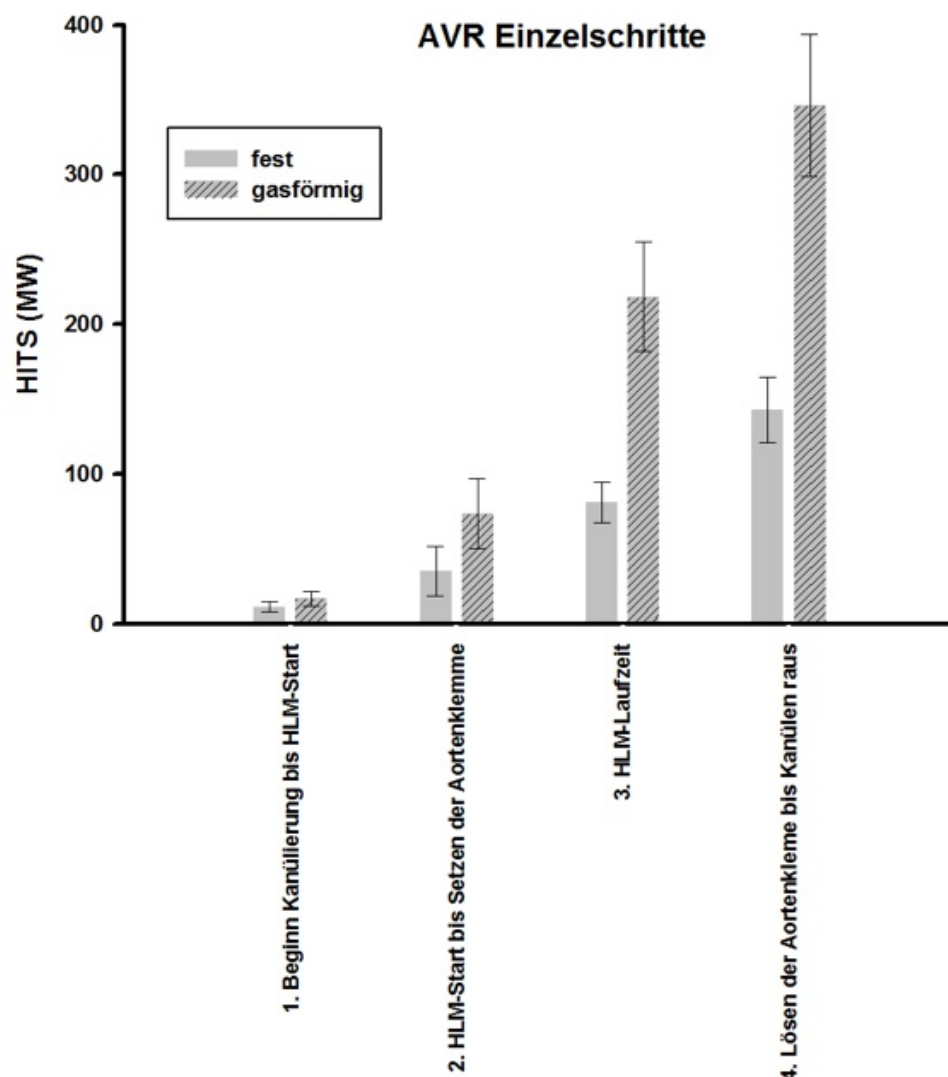


Abb. 50: Einzelschritte des konventionellen Aortenklappenersatzes mit jeweiliger HITS-Anzahl als Mittelwert und angegebenem SEM. Ohne Größendifferenzierung (14 – 19 dB und über 19 dB) bzw. ohne Seitenzugehörigkeit, bezogen auf die Gegenüberstellung von fest zu gasförmig

3. ERGEBNISSE

Interpretation: Die Unterschiede zwischen den einzelnen Arbeitsschritten waren für feste und gasförmige HITS jeweils hochsignifikant ($p < 0,001$). Der vierte Arbeitsschritt wies hierbei die mit Abstand meisten HITS auf, gefolgt vom dritten Arbeitsschritt.

Im paarweisen Vergleich ließen sich folgende signifikante Unterschiede herausarbeiten:

feste HITS

- 3. >> 1. ($p = 0,001$)

- 4. >> 1. ($p < 0,001$)

- 4. > 2. ($p = 0,014$)

gasförmige HITS

- 3. >> 1. ($p < 0,001$)

- 3. >> 2. ($p = 0,005$)

- 4. >> 1. ($p < 0,001$)

- 4. >> 2. ($p = 0,002$)

4. Diskussion

4.1. Hintergrund

Laut der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes wird die Lebenserwartung in Deutschland bis 2060 stetig steigen. Dies lässt die Annahme zu, dass sich die Inzidenz an primär degenerativ bedingten Erkrankungen, wie unter anderem Aortenklappenstenosen, sowie an Komorbiditäten ähnlich progredient verhalten wird.

Da aufgrund dieser Entwicklung von einem immer morbidere Patientengut auszugehen ist, wurden neue Techniken wie die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) für eben diese Hochrisiko-Patienten entwickelt, welche im Jahr 2002 erstmals erfolgreich von Cribier und Kollegen angewandt wurde (Cribier et al., 2002). Eine stetige Optimierung und Weiterentwicklung der Klappenmodelle und Kathetersysteme hat dazu geführt, dass die kathetergestützte Aortenklappenimplantation heutzutage eine häufig angewandte und generell anerkannte Methode in der Behandlung des multimorbiden Patientengutes darstellt und eine tatsächliche Alternative zum konventionellen Aortenklappenersatz bietet.

Im Folgenden werden unsere Ergebnisse zur Bewertung des neurologischen Risikos von katheterinterventioneller gegenüber konventioneller Aortenklappenimplantation anhand aktueller Studien diskutiert.

Erstmals wurde in dieser Arbeit die Embolielast untersucht, die während einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation sowohl über einen transfemorale (TF-AVI) als auch über einen transapikalen (TA-AVI) Zugang auftritt. Diese wurden mit der Embolielast während eines konventionellen Aortenklappenersatzes (AVR) verglichen.

Beim konventionellen Aortenklappenersatz sind die Hauptrisiken für die Entstehung von cerebralen Mikroembolien der Einsatz der HLM während des Herzstillstandes mit der dadurch verbundenen Aortenkanülierung, die Manipulation an der Aorta ascendens beim Positionieren und Lösen der Aortenklamme, die mechanische Entfernung des verkalkten Aortenklappenapparates sowie Luftembolien (Knipp et al., 2005 und Floyd et al., 2006). Bei der kathetergestützten Aortenklappenimplantation dagegen umgeht man diese potentiellen Mikroemboliequellen, da die Implantation am schlagenden Herz erfolgt und man somit auf den Einsatz der HLM verzichten kann. Daher gilt diese minimalinvasive Methode gerade für Hochrisikopatienten mit hochgradiger Aortensklerose bis hin zur sogenannten Porzellanaorta als eine Alternative zum konventionellen Aortenklappenersatz (Kempfert et al., 2010).

Diese neuartige minimalinvasive Methode muss sich jedoch Herausforderungen anderer Art stellen. So wird die kalzifizierte Aortenklappe bei der TAVI nicht wie bei der konventionellen Methode während des Herzstillstandes unter Einsatz der HLM von Hand und offen chirurgisch herauspräpariert, sondern am schlagenden Herzen von einem Nitinol- bzw. Edelstahlstent mit integrierter tricuspidaler Schweine- bzw. Rinderperikardklappe verdrängt, in die Gefäßwand gedrückt und somit vom Blutstrom abgeschlossen. Während dieses Prozesses können sich bereits Kalkpartikel lösen und zu emboliebedingten cerebralen Ischämien führen.

Zusätzlich muss man zwischen den beiden kathetergestützten Implantationsmethoden differenzieren und die einzelnen Arbeitsschritte hinsichtlich des Embolierisikos separat betrachten. Je nach Zugangsweg, ob transfemoral oder transapikal, wird ein steifer Führungsdraht in den Aortenbogen und retro- bzw. antegrad durch den kalzifizierten Aortenklappenapparat gelegt. Hierüber können anschließend spezielle Ballon- und Führungskatheter eingeführt und platziert werden. Diese Manipulationen bergen die Gefahr, dass sich Plaques von der kalzifizierten Aortenklappe bzw. aus dem atherosklerotisch veränderten Aortenbogen lösen und cerebrale Ischämien verursachen.

Die Bewertung des neurologischen Risikos erfolgte in unserer Arbeit anhand der Beurteilung kranieller MRT-Befunde, der Bestimmung des Serumproteins S100 β , der Durchführung spezieller neurokognitiver Tests sowie der Analyse transkranieller periinterventioneller Doppler-Untersuchungen.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus Hochrisikopatienten mit vergleichbar hohem Alter und Risikoprofil zusammen, wobei die Gruppe TA-AVI das signifikant höhere Risikoprofil im Vergleich zur TF-AVI oder AVR-Gruppe aufwies.

4.2. Bewertung der postinterventionellen kraniellen MRT - Befunde

Für einen periinterventionellen Apoplex werden unter anderem cerebrale Mikroembolien verantwortlich gemacht. Mittels MRT lassen sich die dadurch bedingten ischämischen Hirnparenchymläsionen abgrenzen. In der vorliegenden Studie verglichen wir daher postinterventionelle kraniale MRT-Befunde hinsichtlich frischer cerebraler Ischämien mit präoperativen Voruntersuchungen.

Einige Studien zeigten bereits, dass sich im MRT vermehrt cerebrale Läsionen nach TAVI nachweisen lassen, jedoch ohne klinisch messbares Korrelat (Ghanem et al., 2010; Kahlert et al., 2010; Arnold et al., 2010).

Unsere MRT-Befunde ergaben, dass es periinterventionell in der TF-AVI Gruppe zu den meisten cerebralen ischämischen Läsionen kam, gefolgt von der TA-AVI Gruppe. Der konventionelle Aortenklappenersatz verursachte trotz Einsatz der HLM und der damit verbundenen Risiken die geringste Anzahl an frischen Ischämien. Die statistischen Berechnungen ergaben keinen signifikanten Einfluss des jeweiligen Interventionsverfahrens auf die MRT-Befunde. Insgesamt wurden bei 47,69 % aller Patienten kleinere frische cerebrale ischämische Läsionen nachgewiesen, welche jedoch kein apoplektiformes Erscheinungsbild aufwiesen und daher als sogenannte „silent strokes“ gewertet wurden.

4.3. Analyse postinterventioneller Protein S100 β –Spiegel im Serum

Des Weiteren erfolgte die Bestimmung des Serumproteins S100 β zu festgelegten Zeitpunkten (direkt prä- und postoperativ, nach 24 und 48 h). Das Protein, welches unter anderem beim Untergang von Nervenzellen des zentralen Nervensystems in die Blutbahn gelangt, kann das Ausmaß ischämischer Hirnparenchymläsionen repräsentativ widerspiegeln (Abraha et al., 1997 und Büttner et al., 1997).

In unserer Analyse bestätigte sich zum einen der bereits bekannte Effekt der HLM und des offen-cardiochirurgischen Eingriffs, da sich direkt postinterventionell beim konventionellen Aortenklappenersatz ein außerordentlich starker Anstieg des Laborparameters nachweisen ließ. Dieses Phänomen wurde bereits mehrfach beschrieben und ist durch das zusätzliche Vorhandensein des Proteins im perikardialen Fettgewebe zu erklären (Snyder-Ramos et al., 2004; Johnsson, 2000; Jönsson et al., 1998 und 1999).

Zum anderen konnte für alle drei Gruppen (TA-AVI, TF-AVI und AVR) eine Normalisierung des Proteins S100 β im Serum innerhalb der ersten 48 h nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis ließ daher keine größeren interventionsbedingten cerebralen ischämischen Läsionen vermuten.

4.4. Beurteilung der neurokognitiven Testverfahren

Im Folgenden werden die Ergebnisse der neurokognitiven Testverfahren, welche jeder Patient präinterventionell und kurz vor der Entlassung aus der Klinik absolvierte, genauer beleuchtet.

Hierzu zählten der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), der Trail Making-Test A und B, der Grooved Pegboard-Test sowie der Canadian Neurological Scale.

In allen drei Gruppen konnte im VLMT eine exorbitante Verschlechterung der Lernfähigkeit im postoperativen Durchgang nachgewiesen werden. Eine erheblich höhere Fehlerzahl in den reproduzierten Wörtern wurde in der TF-AVI-Gruppe analysiert, wohingegen die Gruppe AVR im postoperativen Durchgang lediglich einen Trend zur Verschlechterung zeigte.

Eine Gruppe um Kahlert konnte keine Korrelation zwischen den im MRT nachgewiesenen kleineren zerebralen Läsionen und den klinischen Symptomen herstellen (Kahlert et. al., 2013).

Rodriguez et al. untersuchten 2010 den Zusammenhang zwischen transkraniellen Doppler-Aufzeichnungen und den klinisch messbaren neurokognitiven Fähigkeiten nach koronaren Bypass-Operationen, wobei sich hier ebenfalls kein Korrelat herausstellen ließ (Rodriguez et al., 2010).

Beim Trail Making-Test A gab es keine signifikanten Verschlechterungen. Im Trail Making-Test B kam es hingegen zu einer deutlichen Verschlechterung im postoperativen Durchgang in der Gruppe TA-AVI. Die addierten prä- und postoperativen Durchführungszeiten zeigten einen Trend, in dem die Gruppe TA-AVI insgesamt etwas mehr Zeit für die Tests benötigte, gefolgt von der TF-AVI-Gruppe. Die Gruppe AVR schnitt hierbei tendenziell am besten ab.

Beim Grooved Pegboard-Test wies alleine die AVR-Gruppe eine sehr deutliche postoperative Verschlechterung auf. Die Gruppe TA-AVI zeigte nach der Intervention lediglich eine tendenzielle Abnahme der Feinmotorik. In der Differenzierung der Seiten war hierfür die Ausführung mit der linken Hand ausschlaggebend. Das Ergebnis wurde auf die Auswirkung der linksthorakalen Minithorakotomie mit den damit verbundenen Wundschmerzen sowie der daraus resultierenden Schonhaltung zurückgeführt.

Der CNS wies prä- und postoperativ keinen auffälligen Unterschied auf.

Die Ergebnisse der neurokognitiven Tests könnten im Zusammenhang mit den detektierten „stillen“ MRT-Läsionen gesehen werden, wobei keine direkte Korrelation herausgearbeitet werden konnte. Ein ähnliches Phänomen wurde bereits von Knipp et. al. beschrieben, der dies jedoch für generelle Klappenimplantationen sowohl der Aorten- wie auch der Mitralklappe

nachwies und hierbei nicht auf die verschiedenen Methoden der Aortenklappenimplantationen einging (Knipp et. al., 2005).

4.5. Bewertung der transkraniellen Dopplersonographie-Befunde der TA-AVI, TF-AVI und AVR

Als direkte Methode zur Bestimmung der Embolielast während der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TA-AVI und TF-AVI) sowie des konventionellen Aortenklappenersatzes diente die transkranielle Dopplersonographie. Dabei wurden im Verlauf eines jeden Arbeitsschrittes sogenannte „high intensitiy transient signals“ (HITS) bilateral in der A. cerebri media aufgezeichnet.

Generell konnten bei allen drei Interventionsverfahren exorbitant mehr gasförmige als feste HITS detektiert werden. Sowohl die festen als auch die gasförmigen HITS waren in der Gruppe der TA-AVI beträchtlich weniger im Vergleich zur TF-AVI-Gruppe und stets deutlich geringer verglichen mit der AVR-Gruppe. Der Unterschied zwischen der TF-AVI und der AVR-Gruppe erwies sich durchgehend als nicht signifikant und zeigte lediglich bei der Größendifferenzierung tendenziell weniger HITS in der TF-AVI-Gruppe.

Betrachtete man als nächstes das Auftreten aller HITS (gasförmig und fest) bezüglich der einzelnen Arbeitsschritte während der transapikalen Aortenklappenimplantation (TA-AVI) ohne Seitendifferenzierung, so ließ sich während des Positionierens der Klappenprothese mit zusätzlichen Angiographien die mit Abstand größte Anzahl vor allem der gasförmigen HITS nachweisen. Dies wurde auf die intraaortalen Kontrastmittelinjektionen zur Angiographie zurückgeführt, welche zur Festlegung der exakten Position der Katheterklappe mehrfach nötig waren. Entgegen anderer Erwartungen wies die Klappenimplantation an sich kein eindeutiges Aufkommen der HITS auf. Die zweitgrößte Anzahl an HITS wurde zu Beginn der Intervention bei der Punktion der Herzspitze und der Passage der Aortenklappe mit dem Führungsdraht registriert.

Durch das separate Betrachten einzelner Teilschritte der Intervention konnte mit dieser Arbeit die Aussage von Ben-Dor et al. untermauert werden, dass während der eigentlichen Ballonvalvuloplastie der kalzifizierten Klappe unter rapid ventricular pacing (RVP) das Risiko einer cerebralen Embolie im Vergleich zu anderen Arbeitsschritten verhältnismäßig gering war (Ben-Dor et. al., 2010).

Bei den Aortenklappenimplantationen über den kathetergestützten Zugangsweg werden, wie bereits erwähnt, andere Ursachen für das Auftreten der Mikroembolien verantwortlich gemacht. Omran et al. zeigten, dass bei hochgradigen Aortenklappenstenosen sogar einfache Führungsdrähte bzw. sogenannte Pigtail-Katheter während der Aortenklappenpassage zu cerebralen Mikroembolien führen können (Omran et al., 2003).

In der Auswertung der Einzelschritte während der TF-AVI wurde die auffallend größte Menge an HITS während der eigentlichen graduellen Freisetzung der im Nitinolgeflecht befestigten CoreValve®-Klappenprothese verzeichnet. Der erste Arbeitsschritt mit Leistenpunktion, retrograder Passage der gesamten Aorta sowie der Aortenklappe mit dem Führungsdraht wies mit Abstand die zweithäufigsten Ausschläge der gemessenen HITS auf.

Die transapikal durchgeführte ballongestützte Implantationsphase der SAPIEN®-Prothese rief im transkraniellen Doppler deutlich weniger HITS hervor als die graduelle Freisetzung der CoreValve®-Klappenprothese über den transfemorale Zugang. Die Erklärungsversuche liegen hierbei zum einen beim RVP, welches bei der Freisetzung der SAPIEN®-Prothese angewandt wird. Durch die hohe Herzfrequenz wird die Auswurfleistung des linken Ventrikels herabgesetzt, was wiederum zu geringeren Scherkräften der verkalkten nativen Klappe gegenüber dem Ballon bzw. der Klappenprothese führt. Des Weiteren dauert die graduelle Selbstexpansionsphase der CoreValve®-Prothese bei der TF-AVI länger als die schnelle ballongestützte Implantation der SAPIEN®-Prothese während der TA-AVI. Somit bleibt mehr Zeit für die Ablösung von Kalkpartikeln, ehe diese durch den Stent der Prothese in die Gefäßwand gedrückt und vom Blutstrom isoliert werden.

Außerdem birgt die retrograde Aortenbogenpassage des Führungskatheters während des transfemorale Zugangs im Vergleich zum antegraden Apex-Zugang ein weiteres erhöhtes Embolierisiko, da stärkere Scherkräfte auf die atherosklerotisch veränderte Wand des Aortenbogens wirken.

Ob nun alleine der Zugangsweg für die Höhe der Embolielast verantwortlich ist oder aber auch die unterschiedlichen Klappenmodelle mit den verschiedenen Kathetersystemen eine Rolle spielen, war in dieser Studie nicht zu beurteilen. Hierfür müssten sowohl transfemorale als auch transapikal die gleichen Aortenklappen-Modelle implantiert und die periinterventionell gewonnenen Daten miteinander verglichen werden. Rodés-Cabau et al. zeigten, dass die transapikale bzw. die transfemorale Implantation einer Edwards SAPIEN®-Prothese bzw. die des Nachfolgemodells SAPIEN®-XT keinen signifikanten Unterschied bezogen auf die in der MRT diagnostizierten frischen ischämischen Hirnparenchymläsionen hervorrief. Die Schlussfolgerung aus dieser Multicenter-Studie war, dass die Embolielast weniger vom Zugangsweg als viel mehr

von der eigentlichen Manipulation an der Aortenklappe während der Implantation abhängig ist (Rodés-Cabau et al., 2011).

In der Gruppe der AVR zeigte sich in unserer Arbeit die höchste Anzahl an festen und insbesondere gasförmigen HITS nach dem Lösen der Aortenklamme und während des Dekanülierens. Während der Laufzeit der HLM wurde die zweitgrößte Menge an HITS registriert. Auf diese Weise konnten wir die Erkenntnisse von Barbut et al. bestätigen, dass beim konventionellen Aortenklappenersatz die meisten Embolien beim Setzen und Entfernen der Aortenklamme entstehen (Barbut et al., 1994).

4.6. Schlussfolgerung und Ausblick

Mit dieser prospektiven Studie konnte unter anderem gezeigt werden, dass die Menge an Mikroembolien, welche periinterventionell mittels transkranieller Dopplersonographie erfasst wurde, eindeutig von diversen Arbeitsschritten während der jeweiligen Interventionsverfahren des Aortenklappenersatzes bzw. der –implantation abhängig ist. Zudem konnten wir feststellen, dass es während der TA-AVI zur mit Abstand geringsten Embolielast kam, welche dopplersonographisch mittels der sogenannten HITS detektiert wurde.

Das Ausmaß dieser Mikroembolisierungen im cerebralen Parenchym konnte mittels MRT-Untersuchungen in allen drei Gruppen bestätigt werden. Eine direkte klinische Korrelation der unterschiedlichen Interventionsmethoden zu den cerebralen Läsionen konnte mit Hilfe der neurokognitiven Testverfahren nicht bewiesen werden. Es ließen sich jedoch in allen drei Gruppen postinterventionell sehr deutliche Verschlechterungen im verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) im Bereich der Lernfähigkeit nachweisen. Außerdem wurden nach der Intervention in der TF-AVI-Gruppe auffallend mehr Fehler in der Reproduktion der zuvor gemerkten Wörter gemacht, was auf Konzentrationsschwächen zurückgeführt wurde. Im Trail Making-Test B war in der postoperativen Durchführung in der Gruppe TA-AVI ein erkennbarer Rückgang zu verzeichnen, was ebenfalls als Konzentrationsschwäche gedeutet wurde. Die Gruppe AVR wies eine exorbitante Abnahme der Feinmotorik im postoperativ durchgeführten Grooved Pegboard-Test auf. In der TA-AVI-Gruppe verschlechterte sich die Ausübung des Tests mit der linken Hand ebenfalls schwach signifikant, was aufgrund der Auswirkung des postoperativen Wundschmerzes nach linkslateraler Minithorakotomie mit konsekutiver Schonhaltung als Tendenz interpretiert wurde. Die oben erwähnten postinterventionellen neurokognitiven Beeinträchtigungen wurden im Rahmen der sogenannten „silent strokes“ gewertet.

Entgegen der Ergebnisse, die bei der TA-AVI Gruppe eine erheblich niedrigere Mikroembolielast im Vergleich zur TF-AVI bzw. zum AVR zeigten, wiesen zwei kürzlich publizierte randomisierte Studien (PARTNER-Studie) eine höhere Zahl neurologischer Komplikationen in der TAVI-Gruppe verglichen mit dem konventionellen Aortenklappenersatz auf (Leon et. al., 2010 und Smith et. al., 2011). Gemäß dem „Europäischen SENTINEL Register“, welches die aktuellsten TAVI Ergebnisse für Europa beinhaltet, wurde die Aussage der PARTNER-Studie jedoch nicht eindeutig bejaht (Di Mario et. al., 2013). Des Weiteren ergaben sich auch im deutschen GARY Register nach einem Jahr ähnliche Zahlen an ischämischen Insulten für die drei verschiedenen Verfahren TA-AVI, TF-AVI und AVR (Zahn et. al., 2011).

Eine interessante Aussage ergab die veröffentlichte Metaanalyse der Gruppe um Eggebrecht durch eine Zusammenfassung der oben genannten Publikationen, in der trotz erhöhten Risikoprofils eine niedrigere Apoplexrate bei katheterinterventionellem Aortenklappenersatz über den transapikalen Zugang aufgezeigt wurde (Eggebrecht et. al., 2012).

Blackman et al. zeigten dagegen in einer prospektiven Vergleichsstudie, dass Patienten nach Implantation der SAPIEN®-Prothese transapikal ein höheres Mortalitätsrisiko als transfemoral aufwiesen. Limitierend für diese Aussage war jedoch das weitaus höhere Risikoprofil des transapikalen Patientenkollektivs verglichen mit dem transfemorale Kollektiv (Blackman et al., 2013).

Bis ausreichend fundierte Daten bezüglich des Schlaganfallrisikos nach kathetergestützten Aortenklappenimplantationen vorliegen, werden noch einige Jahre vergehen. Eines der Hauptprobleme zur Bewertung interventionsbedingter cerebraler Komplikationsraten stellen unter anderem die unterschiedlichen Risikoprofile der verschiedenen Patientengruppen dar.

Einen möglichen Ansatz zur Minimierung der Embolielast und damit auch zur Vermeidung der bisher noch nicht vollständig geklärten „silent strokes“ stellen sogenannte „Protection Devices“ dar. Es wird bereits in zahlreichen Studien die Verwendung unterschiedlicher Filtersysteme diskutiert, die ein Abschwemmen der Kalkpartikel in die Halsgefäße und damit die Entstehung von cerebralen Embolien verhindern sollen (Banbury et al., 2003 und Schmitz et al., 2003).

Es wurden Devices entwickelt, die während des katheterinterventionellen Aortenklappenersatzes im Aortenbogen oder in den Kopfgefäßen positioniert werden und dadurch mögliche Emboli abfangen (Naber et. al., 2012).

Eine alternative Methode stellt ein sog. „Deflector“ dar, welcher eine Richtungsablenkung potentieller Emboli an den Abgängen der Halsgefäße bewirken soll (Onsea et. al., 2012).

Der Gruppe um Nietlispach gelang es während einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation bzw. einer Ballonvalvuloplastie cerebrale Mikroembolien mittels einer porösen Membran zu verhindern. Diese Membran wurde in den Aortenbogen vorgeschoben und sollte mögliche Emboli im Bereich der Halsgefäßabgänge nach distal ablenken (Nietlispach et al., 2010).

Ein direkter Nutzen dieser Verfahren ist durch das Fehlen größerer Studien noch nicht bewiesen. Aufgrund der Risiken, die mit dem Einsetzen dieser Systeme verbunden sind, wird die Verwendung dieser Verfahren aktuell noch kontrovers diskutiert (Van Mieghem et. al., 2012).

Ein weiterer Schritt zur Minimierung der periinterventionellen cerebralen Embolielast während des kathetergestützten Aortenklappenersatzes ist neben der Optimierung jedes einzelnen Arbeitsschrittes sowie der oben genannten innovativen Forschungsansätze die Verbesserung der Kathetersysteme.

So sind die Katheter in den folgenden Generationen flexibler und besser steuerbar geworden. Die Verbesserung ist unter anderem durch eine Minimierung der Scherkräfte, welche an der atherosklerotisch veränderten Wand des Aortenbogens während der retrograden Passage wirken, zu erklären. Zudem ist es gelungen, die notwendigen Schleusendiameter für den transfemorale Zugang zu minimieren und dadurch vaskuläre Komplikationen deutlich zu reduzieren. Weitere Neuerungen stellen optimierte Applikationssysteme zum verbesserten Positionieren und Implantieren der Prothese und eine Veränderung des Segelmaterials sowie deren Konfiguration dar. An der grundlegenden Idee der ballon- bzw. selbstexpandierbaren Prothesen wurde allerdings festgehalten.

Beim konventionellen Aortenklappenersatz sollten Überlegungen bezüglich des notwendigen Abklemmens der Aorta bzw. der Kanülierung angestrebt werden.

Ein Denkansatz wäre eine sogenannte „no-touch“ Technik in tiefer Hypothermie mit zusätzlicher retrograder Cardioplegiegabe. In einem Casereport von Byrne et al. wird über die erfolgreiche Durchführung von insgesamt drei Aortenklappenoperationen bei Patienten mit Porzellanaorta berichtet, bei denen die Aorta erst nach Kreislaufstillstand eröffnet wurde, ohne diese vorher abzuklemmen (Byrne et al., 1998).

Des Weiteren ist die Anwendung eines epiaortalen Ultraschalls vor dem geplanten Abklemmen der Aorta erforscht worden, um eine möglichst plaquefreie Stelle an der Aorta ascendens zu finden, an der die Aortenklemme dann gesetzt werden kann (Sylvris et al., 1997 und Gaspar et al., 2002).

Trotz der in dieser Arbeit erläuterten Vorteile des minimalinvasiven Aortenklappenersatzes sowohl über den transapikalen als auch über den transfemorale Zugangsweg gilt der konventionelle Aortenklappenersatz nach wie vor als Goldstandard-Therapie einer hochgradig degenerativen Aortenklappenstenose. Dies beruht auf der Tatsache, dass selbst bei multimorbiden Patienten die cerebralen Komplikationen durch einen konventionellen Aortenklappenersatz vertretbar gering sind. Die minimalinvasiven Verfahren zur Behandlung hochgradiger Aortenstenosen gewinnen jedoch bei Hochrisiko-Patienten zunehmend an Bedeutung. Grundlegende Vorteile des kathetergestützten Aortenklappenersatzes stellen die Vermeidung einer Sternotomie, des kardioplegischen Herzstillstandes sowie der extrakorporalen Zirkulation („off-pump“) dar.

So konnten Walther et. al. 2010 zeigen, dass der katheterinterventionelle Aortenklappenersatz ebenso gute Ergebnisse aufweist wie die konventionelle Methode, wenn ein entsprechendes Expertenteam den Eingriff vornimmt. Patienten, die sich einem minimalinvasiven Eingriff der Aortenklappe unterzogen, mussten seltener auf der Intensivstation überwacht werden. Dieses Resultat unterstreicht erneut die Bedeutung der TA-AVI und TF-AVI in der Behandlung von Hochrisikopatienten (Walther et. al., 2010).

Eine Sonderposition nehmen zudem Patienten mit „Porzellanaorta“, einer zirkulär fast vollständig verkalkten Aorta, ein, weil diese das konventionelle Operationsverfahren vor gravierende Probleme stellt. Da das Abklemmen der Aorta gerade in diesen Fällen mit einem erheblichen Apoplexrisiko verbunden oder technisch gar nicht möglich ist, kommt der TA-AVI-Methode hier eine besondere Bedeutung zu. Auf das Setzen der Aortenklammer kann hierdurch verzichtet werden. Zudem wird beim transapikalen Zugang im Vergleich zum transfemorale Zugang im Bereich des Aortenbogens nicht manipuliert (Kempfert et. al., 2010).

Die erwähnten Studienergebnisse in Zusammenschau mit unseren Erkenntnissen zeigen, dass trotz bereits vorhandener durchgreifender Erfolge der kathetergestützten Aortenklappenimplantation weitere Forschungsansätze und Techniken unter anderem zur Minimierung des Embolierisikos unausweichlich sind.

Es ist davon auszugehen, dass die Verbesserung und Entwicklung dieser Methode in den kommenden Jahren unaufhaltsam fortschreiten wird, da die Anzahl der TAVI vor allem in Europa in den letzten Jahren einen exponentiellen Anstieg aufwies.

5. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Bewertung des neurologischen Risikos bei katheterinterventioneller gegenüber konventioneller Aortenklappenimplantation

Eingereicht von: Tobias Kobilke

Angefertigt am: Herzzentrum Leipzig, Universität Leipzig, Klinik für Herzchirurgie

Betreut von: Prof. Dr. med. Friedrich Wilhelm Mohr
Prof. Dr. med. Thomas Walther

Januar 2017

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung und der damit verbundenen zunehmenden Morbidität der Patienten gewinnt das minimalinvasive, kathetergestützte Verfahren des Aortenklappenersatzes (TA-AVI und TF-AVI) in der Therapie der Aortenstenose zunehmend an Bedeutung. Gerade für Hochrisikopatienten mit diversen Begleiterkrankungen und hochgradiger Aortenstenose bzw. einer sog. Porzellanaorta stellt die TAVI eine anerkannte Alternative zur konventionellen Methode dar. Als Goldstandard für die Behandlung der Aortenstenose gilt allerdings immer noch der konventionelle Aortenklappenersatz. Sämtliche Interventionsmethoden weisen ein nicht unerhebliches cerebrales Embolierisiko auf, welches je nach Verfahren unterschiedlichen Ursprungs ist.

Ziel dieser Arbeit war es, erstmals die cerebrale Embolielast zu untersuchen, die während einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation sowohl über einen transfemorale (TF-AVI)

als auch über einen transapikalen (TA-AVI) Zugang während bestimmter Arbeitsschritte auftritt und diese mit dem konventionellen Aortenklappenersatz (AVR) zu vergleichen.

Das Patientenkollektiv bestand aus Hochrisikopatienten mit vergleichbar hohem Alter und Risikoprofil, wobei die TA-AVI Gruppe das signifikant höhere Risiko im Vergleich zur TF-AVI und AVR Gruppe aufwies. Insgesamt erhielten 50 Patienten eine transapikale, 44 Patienten eine transfemorale Aortenklappenimplantation und 27 Patienten einen konventionellen Aortenklappenersatz. Die Auswahl des jeweiligen Therapieverfahrens erfolgte anhand der ESC/EACTS-Leitlinien durch das sogenannte „Herz-Team“, bestehend aus Herzchirurgen und Kardiologen.

Für die transapikale Aortenklappenimplantation wurde die Edwards SAPIEN®-Prothese verwendet, während beim transfemorale Aortenklappenersatz die CoreValve®-Prothese ReValving System 3. Generation der Firma Medtronic eingesetzt wurde. Beim konventionellen Aortenklappenersatz erhielten die Patienten eine herkömmliche biologische Klappenprothese.

Das neurologische Risiko wurde anhand postoperativer kranialer MRT-Befunde, der Bestimmung des Serumproteins S100 β sowie mit Hilfe von bestimmten neurokognitiven Testverfahren bewertet. Zusätzlich wurden periinterventionell bilateral in der A. cerebri media mittels transkranialer Dopplersonographie das Auftreten sogenannter HITS („high intensity transient signals“) während bestimmter Interventionsschritte detektiert und analysiert.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich bei insgesamt 47,69 % aller Patienten frische cerebrale ischämische Läsionen ohne apoplektiforme Verläufe in der postinterventionellen MRT nachweisen ließen. Zwischen den drei Patientengruppen gab es bezüglich der detektierten MRT-Läsionen keine signifikanten Unterschiede. Die Werte des Serumproteins S100 β , welches unter anderem beim Untergang von Nervenzellen des ZNS freigesetzt wird und das Ausmaß ischämischer cerebraler Läsionen widerspiegelt, normalisierten sich in allen drei Gruppen innerhalb der ersten 48 Stunden.

Bei den durchgeführten neurokognitiven Tests wiesen alle Patienten eine sehr deutliche Verschlechterung im Bereich der Lernfähigkeit im Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest auf. Die Gruppe TF-AVI machte im postinterventionellen Durchgang zudem auffallend mehr Fehler in der Reproduktion der zuvor gelernten Wörter. Beim Trail Making-Test B benötigten die Patienten der TA-AVI-Gruppe postoperativ deutlich mehr Zeit für die korrekte Ausführung. Im Bereich der Feinmotorik, welche mittels des Grooved Pegboard-Tests untersucht wurde, nahmen die Patienten nach dem konventionellen Aortenklappenersatz exorbitant mehr Zeit in Anspruch. Die Gruppe TA-AVI wies eine schwach signifikante postinterventionelle Verschlechterung in der

Durchführung mit der linken Hand auf, was auf den Wundschmerz und die daraus resultierende Schonhaltung nach linkslateraler Minithorakotomie zurückgeführt wurde. Die postoperativen Verschlechterungen im Bereich der neurokognitiven Tests wurden im Rahmen der sogenannten „silent strokes“ gewertet.

In der transkraniellen dopplersonographischen Befundung zeigte sich, dass die periinterventionelle Mikroembolierate stark von den einzelnen Arbeitsschritten der verschiedenen Verfahren abhängig war. Während der TA-AVI konnte der eindeutig größte Ausschlag der HITS beim Positionieren der Klappe inklusive der hierfür benötigten Angiographien nachgewiesen werden. Die eigentliche Implantation der SAPIEN®-Prothese wies keine erhebliche Embolielast auf. Bei der TF-AVI zeigte sich hingegen die mit Abstand größte Anzahl an HITS während der eigentlichen Klappenimplantationsphase, gefolgt von der retrograden Aortenbogenpassage mit der Passage der nativen Aortenklappe. Beim konventionellen Aortenklappenersatz waren die auffälligsten Befunde zum Zeitpunkt der Entfernung der Aortenklamme mit der Dekanülierung zu verzeichnen.

Die transapikale Aortenklappenimplantation der SAPIEN®-Prothese wies insgesamt erheblich weniger HITS als die transfemorale Aortenklappenimplantation der CoreValve®-Prothese bzw. der konventionelle Aortenklappenersatz auf.

Bei allen drei Interventionsverfahren war die Anzahl der gasförmigen HITS deutlich größer als die der festen HITS.

Eine zukünftige Reduktion des Embolierisikos ist dringend anzustreben. Dies erfordert ausgedehnte Optimierungen der entsprechenden Arbeitsschritte der jeweiligen operativen Verfahren sowie die weitere Entwicklung innovativer Techniken.

6. Literaturverzeichnis

Aaslid R. Transcranial Doppler Sonography. Springer Verlag 1986.

Abraha HD, Butterworth RJ, Bath PM, Wassif WS, Garthwaite J, Sherwood RA. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem.* 1997 Sep; 34(Pt5): 546-50.

Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J.* 1992 May; 13 (5): 704-8.

Arnold M, Schulz-Heise S, Achenbach S, Ott S, Dörfler A, Ropers D, Feyrer R, Einhaus F, Loders S, Mahmoud F, Roerick O, Daniel WG, Weyand M, Ensminger SM, Ludwig J. Embolic cerebral insults after transapical aortic valve implantation detected by magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010 Nov; 3 (11): 1126-32.

Baenkler HW, Goldschmidt H, Hahn JM, Hinterseer M, Knez A, Lafrenz M, Möhlig M, Pfeiffer AFH, Schmidt HHJ, Schmidt M, Spranger J, Witzens-Harig M, Zidek W. Kurzlehrbuch Innere Medizin. 2. Auflage. 2010 Georg Thieme Verlag KG.

Banbury MK, Kouchoukos NT, Allen KB, Slaughter MS, Weissman NJ, Berry GJ, Horvath KA; ICEM 2000 Investigators. Emboli capture using the Embol-X intraaortic filter in cardiac surgery: a multicentered randomized trial of 1,289 patients. *Ann Thorac Surg.* 2003 Aug; 76 (2): 508-15.

Barbut D, Hinton RB, Szatrowski TP, Hartman GS, Bruefach M, Williams-Russo P, Charlson ME, Gold JP. Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal. *Stroke.* 1994 Dec; 25 (12): 2398-402.

Beckmann A, Funkat AK, Lewandowski J, Frie M, Schiller W, Hekmat K, Gummert JF, Mohr FW. Cardiac Surgery in Germany during 2012: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Feb; 62 (1): 5-17.

Ben-Dor I, Pichard AD, Satler LF, Goldstein SA, Syed AI, Gaglia MA Jr, Weissman G, Maluenda G, Gonzalez MA, Wakabayashi K, Collins SD, Torguson R, Okubagzi P, Xue Z, Kent KM, Lindsay J, Waksman R. Complications and outcome of balloon aortic valvuloplasty in high-risk or inoperable patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010 Nov; 3 (11): 1150-6.

Bernard Y, Etievent J, Mourand JL, Anguenot T, Schiele F, Guseibat M, Bassand JP. Long-term results of percutaneous aortic valvuloplasty compared with aortic valve replacement in patients more than 75 years old. *J Am Coll Cardiol.* 1992 Oct; 20 (4): 796-801.

Blackman DJ, Baxter PD, Gale CP, Moat NE, Maccarthy PA, Hildick-Smith D, Trivedi U, Cunningham D, DE Belder MA, Ludman PF; on behalf of the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). Do Outcomes from Transcatheter Aortic Valve Implantation Vary According to Access Route and Valve Type? The UK TAVI Registry. *J Interv Cardiol.* 2013 Dec 30.

Blauth CI. Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1995 May; 59 (5): 1300-3.

Boeken U, Litmathe J, Feindt P, Gams E. Neurological complications after cardiac surgery: risk factors and correlation to the surgical procedure. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Feb; 53 (1): 33-6.

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease); Society of Cardiovascular Anesthesiologists. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Aug 1; 48 (3): e1-148.

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS; 2006 Writing Committee Members; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2008 Oct 7; 118 (15): e523-661.

Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc.* 2006; 1 (5): 2277-81.

Brillman J. Central nervous system complications in coronary artery bypass graft surgery. *Neurol Clin.* 1993 May; 11 (2): 475-95.

Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Onnasch JF, Metz S, Falk V, Mohr FW. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg.* 2003 Feb; 75 (2): 472-8.

Bushnell CD, Johnston DC, Goldstein LB. Retrospective assessment of initial stroke severity: comparison of the NIH Stroke Scale and the Canadian Neurological Scale. *Stroke.* 2001 Mar; 32 (3): 656-60.

Büttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke.* 1997 Oct; 28 (10): 1961-5.

Byrne JG, Aranki SF, Cohn LH. Aortic valve operations under deep hypothermic circulatory arrest for the porcelain aorta: "no-touch" technique. *Ann Thorac Surg.* 1998 May; 65 (5): 1313-5.

Côté R, Hachinski VC, Shurvell BL, Norris JW, Wolfson C. The Canadian Neurological Scale: a preliminary study in acute stroke. *Stroke*. 1986 Jul-Aug; 17 (4): 731-7.

Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet*. 1986 Jan 11; 1 (8472): 63-7.

Cribier A, Savin T, Saoudi N, Behar P, Rocha P, Mehmèche R, Berland J, Letac B. [Percutaneous transluminal aortic valvuloplasty using a balloon catheter. A new therapeutic option in aortic stenosis in the elderly]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1986 Nov; 79 (12): 1678-86.

Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002 Dec 10; 106 (24): 3006-8.

Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, Mügge A, Schäfers HJ, Flachskampf FA. Aortic stenosis. *Clin Res Cardiol*. 2006 Nov; 95 (11): 620-41.

Di Mario C, Eltchaninoff H, Moat N, Goicolea J, Ussia GP, Kala P, Wenaweser P, Zembala M, Nickenig G, Alegria Barrero E, Snow T, Iung B, Zamorano P, Schuler G, Corti R, Alfieri O, Prendergast B, Ludman P, Windecker S, Sabate M, Gilard M, Witowski A, Danenberg H, Schroeder E, Romeo F, Macaya C, Derumeaux G, Maggioni A, Tavazzi L, Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry Investigators of the ERPotESoC. The 2011-12 pilot European Sentinel Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation: in-hospital results in 4,571 patients. *EuroIntervention* 2013; 8: 1362-1371.

Eckey, Hans-Friedrich; Türck, Matthias. Kleine Abhandlungen - Statistische Signifikanz (p-Wert). *Wirtschaftswissenschaftliches Studium: WiSt; Zeitschrift für Studium und Forschung*. - Beck, ISSN 0340-1650, ZDB-ID 1202856. - Vol. 35.2006, 7, p. 415-418.

Edmunds LH Jr. Evolution of prosthetic heart valves. *Am Heart J*. 2001 May; 141 (5): 849-55.

Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtlander T, Kahlert P, Erbel R, Mehta RH. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention* 2012; 8: 129-138.

Eriksen HA, Satta J, Risteli J, Veijola M, Väre P, Soini Y. Type I and type III collagen synthesis and composition in the valve matrix in aortic valve stenosis. *Atherosclerosis*. 2006 Nov; 189 (1): 91-8.

Fagnart OC, Sindic CJ, Laterre C. Particle counting immunoassay of S100 protein in serum. Possible relevance in tumors and ischemic disorders of the central nervous system. *Clin Chem*. 1988 Jul; 34 (7): 1387-91.

Fiebach JB, Schellinger PD. Modern magnetic resonance techniques in stroke. *Radiologe*. 2003 Mar; 43 (3): 251-63.

Floyd TF, Shah PN, Price CC, Harris F, Ratcliffe SJ, Acker MA, Bavaria JE, Rahmouni H, Kuersten B, Wiegers S, McGarvey ML, Woo JY, Pochettino AA, Melhem ER. Clinically silent cerebral ischemic events after cardiac surgery: their incidence, regional vascular occurrence, and procedural dependence. *Ann Thorac Surg*. 2006 Jun; 81 (6): 2160-6.

Gaspar M, Laufer G, Bonatti J, Müller L, Mair P. Epiaortic ultrasound and intraoperative transesophageal ecocardiography for the thoracic aorta atherosclerosis assessment in patient undergoing CABG. Surgical technique modification to avoid cerebral stroke. *Chirurgia (Bucur)*. 2002 Nov-Dec; 97 (6): 529-35.

Gass CS, Daniel SK. Emotional impact on trail making test performance. *Psychol Rep*. 1990 Oct; 67 (2): 435-8.

Ghanem A, Müller A, Nähle CP, Kocurek J, Werner N, Hammerstingl C, Schild HH, Schwab JO, Mellert F, Fimmers R, Nickenig G, Thomas D. Risk and fate of cerebral embolism after transfemoral aortic valve implantation: a prospective pilot study with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Apr 6; 55 (14): 1427-32.

Gilman S. Neurological complications of open heart surgery. *Ann Neurol*. 1990 Oct; 28 (4): 475-6.

Gold JP, Charlson ME, Williams-Russo P, Szatrowski TP, Peterson JC, Pirraglia PA, Hartman GS, Yao FS, Hollenberg JP, Barbut D, et al. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995 Nov; 110 (5): 1302-11; discussion 1311-4.

Gottesman RF, Sherman PM, Grega MA, Yousem DM, Borowicz LM Jr, Selnes OA, Baumgartner WA, McKhann GM. Watershed strokes after cardiac surgery: diagnosis, etiology, and outcome. *Stroke*. 2006 Sep; 37 (9): 2306-11. Epub 2006 Jul 20.

Gottesman RF, Hillis AE, Grega MA, Borowicz LM Jr, Selnes OA, Baumgartner WA, McKhann GM. Early postoperative cognitive dysfunction and blood pressure during coronary artery bypass graft operation. *Arch Neurol*. 2007 Aug; 64 (8): 1111-4. Epub 2007 Jun 11.

Grube E, Laborde JC, Zickmann B, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Bootsvelde A, Buellesfeld L, Iversen S. First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005 Dec; 66 (4): 465-9.

Grüntzig A, Hopff H. [Percutaneous recanalization after chronic arterial occlusion with a new dilator-catheter (modification of the Dotter technique) (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1974 Dec 6; 99 (49): 2502-10, 2511.

Grüntzig A, Schneider HJ. [The percutaneous dilatation of chronic coronary stenoses-experiments and morphology]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1977 Nov 5; 107 (44): 1588.

Gummert JF, Funkat AK, Beckmann A, Ernst M, Hekmat K, Beyersdorf F, Schiller W. Cardiac surgery in Germany during 2010: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Aug; 59 (5): 259-67.

Helmstaedter C, Durwen HF. The Verbal Learning and Retention Test. A useful and differentiated tool in evaluating verbal memory performance. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*. 1990; 141 (1): 21-30.

Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 1988 Apr; 9 Suppl E: 57-64.

Huck K. Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie: Nach den Richtlinien der DEGUM und KBV. 2. Auflage. 2004 Georg Thieme Verlag KG.

Hufnagel CA, Harvey WP. The surgical correction of aortic regurgitation preliminary report. Bull Georgetown Univ Med Cent. 1953 Jan; 6 (3): 60-1.

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Am Coll Cardiol. 2009 Apr 14; 53 (15): e1-e90.

Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J. 2003 Jul; 24 (13): 1231-43.

Jacobs A, Neveling M, Horst M, Ghaemi M, Kessler J, Eichstaedt H, Rudolf J, Model P, Bönner H, de Vivie ER, Heiss WD. Alterations of neuropsychological function and cerebral glucose metabolism after cardiac surgery are not related only to intraoperative microembolic events. Stroke. 1998 Mar; 29 (3): 660-7.

Johnsson P. S100-B in blood: a marker of brain damage or simply a covariate? Scand Cardiovasc J. 2000 Dec; 34 (6): 548-9.

Jönsson H, Johnsson P, Alling C, Westaby S, Blomquist S. Significance of serum S100 release after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 1998 Jun; 65 (6): 1639-44.

Jönsson H, Johnsson P, Alling C, Bäckström M, Bergh C, Blomquist S. S100beta after coronary artery surgery: release pattern, source of contamination, and relation to neuropsychological outcome. Ann Thorac Surg. 1999 Dec; 68 (6): 2202-8.

Jönsson H, Johnsson P, Birch-Iensen M, Alling C, Westaby S, Blomquist S. S100B as a predictor of size and outcome of stroke after cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2001 May; 71 (5): 1433-7.

Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, Thielmann M, Al-Rashid F, Weber M, Johansson U, Wendt D, Jakob HG, Forsting M, Sack S, Erbel R, Eggebrecht H. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. Circulation. 2010 Feb 23; 121 (7): 870-8.

Kahlert P, Al-Rashid F, Plicht B, Hildebrandt H, Patsalis P, Chilali KE, Wendt D, Thielmann M, Bergmann L, Kottenberg E, Schlamann M, Eggebrecht H, Jakob H, Heusch G, Konorza T, Erbel R. Incidence, predictors, origin and prevention of early and late neurological events after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a comprehensive review of current data. J Thromb Thrombolysis 2013; 35: 436-449.

- Kapoor JR, Kapoor R. Aortic valve stenosis. *Lancet*. 2009 Jun 13; 373 (9680): 2023; author reply 2023.
- Kempfert J, Van Linden A, Linke A, Schuler G, Rastan A, Lehmann S, Lehmkuhl L, Mohr FW, Walther T. Transapical aortic valve implantation: therapy of choice for patients with aortic stenosis and porcelain aorta? *Ann Thorac Surg*. 2010 Nov; 90 (5):1 457-61.
- Kilby PM, Van Eldik LJ, Roberts GC. The solution structure of the bovine S100B protein dimer in the calcium-free state. *Structure*. 1996 Sep 15; 4 (9): 1041-52.
- Klein A, Lee K, Gera A, Ports TA, Michaels AD. Long-term mortality, cause of death, and temporal trends in complications after percutaneous aortic balloon valvuloplasty for calcific aortic stenosis. *J Interv Cardiol*. 2006 Jun; 19 (3): 269-75.
- Knipp SC, Matatko N, Schlamann M, Wilhelm H, Thielmann M, Forsting M, Diener HC, Jakob H. Small ischemic brain lesions after cardiac valve replacement detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging: relation to neurocognitive function. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Jul; 28 (1): 88-96.
- Kolh P, Kerzmann A, Lahaye L, Gerard P, Limet R. Cardiac surgery in octogenarians; peri-operative outcome and long-term results. *Eur Heart J*. 2001 Jul; 22 (14): 1235-43.
- Kolh P, Kerzmann A, Honore C, Comte L, Limet R. Aortic valve surgery in octogenarians: predictive factors for operative and long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 Apr; 31 (4): 600-6.
- Kvidal P, Bergström R, Hörte LG, Stähle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Mar 1; 35 (3): 747-56.
- Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological Assessment. 4. New York: Oxford University Press; 2004.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597-1607.
- Lieberman EB, Bashore TM, Hermiller JB, Wilson JS, Pieper KS, Keeler GP, Pierce CH, Kisslo KB, Harrison JK, Davidson CJ. Balloon aortic valvuloplasty in adults: failure of procedure to improve long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Nov 15; 26 (6): 1522-8.
- Likosky DS, Sorensen MJ, Dacey LJ, Baribeau YR, Leavitt BJ, DiScipio AW, Hernandez F Jr, Cochran RP, Quinn R, Helm RE, Charlesworth DC, Clough RA, Malenka DJ, Sisto DA, Sardella G, Olmstead EM, Ross CS, O'Connor GT; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Long-term survival of the very elderly undergoing aortic valve surgery. *Circulation*. 2009 Sep 15; 120 (11 Suppl): S127-33.
- Linden J van der, Casimir-Ahn H. When do cerebral emboli appear during open heart operations? A transcranial Doppler study. *Ann Thorac Surg*. 1991 Feb; 51 (2): 237-41.

Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Apr; 21 (5): 1220-5.

Machado LG, Savi MA. Medical applications of shape memory alloys. *Braz J Med Biol Res*. 2003 Jun; 36 (6): 683-91. Epub 2003 Jun 3.

Mills SA. Risk factors for cerebral injury and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 1995 May; 59 (5): 1296-9.

Mieghem NM van, Serruys PW. Embolic protection devices during TAVI - the "proof of the pudding". *EuroIntervention* 2012; 8: 25-29.

Molloy J, Markus HS. Multigated Doppler ultrasound in the detection of emboli in a flow model and embolic signals in patients. *Stroke*. 1996 Sep; 27 (9): 1548-52.

Naber CK, Ghanem A, Abizaid AA, Wolf A, Sinning JM, Werner N, Nickenig G, Schmitz T, Grube E. First-in-man use of a novel embolic protection device for patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2012; 8: 43-50.

Nietlispach F, Wijesinghe N, Gurvitch R, Tay E, Carpenter JP, Burns C, Wood DA, Webb JG. An embolic deflection device for aortic valve interventions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010 Nov; 3 (11): 1133-8.

Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, Illien S, Bernhardt P, von der Recke G, Fimmers R, Flacke S, Layer G, Pohl C, Lüderitz B, Schild H, Sommer T. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *Lancet*. 2003 Apr 12; 361 (9365): 1241-6.

Onsea K, Agostoni P, Samim M, Voskuil M, Kluin J, Budde R, Hendrikse J, Ramjankhan F, van Klarenbosch J, Doesburg P, Sieswerda G, Stella P. First-in-man experience with a new embolic deflection device in transcatheter aortic valve interventions. *EuroIntervention* 2012; 8: 51-56.

Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, Brinker JA, Diver D, Ferguson J, Holmes DR Jr, et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation*. 1994 Feb; 89 (2): 642-50.

Otto CM. Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25; 359 (13): 1395-8.

Persson L, Hårdemark HG, Gustafsson J, Rundström G, Mendel-Hartvig I, Esscher T, Pählman S. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke*. 1987 Sep-Oct; 18 (5): 911-8.

Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke*. 1994 Jul; 25 (7): 1393-9.

- Rabin LA, Barr WB, Burton LA. Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: a survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005 Jan; 20 (1): 33-65.
- Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol*. 1955 Oct; 19 (5): 393-4.
- Reutern GM von, Kaps M, von Büdingen HJ. *Ultraschalldiagnostik der hirnersorgenden Arterien*. 2. Auflage. 2001 Thieme Verlag.
- Rodés-Cabau J, Dumont E, Boone RH, Larose E, Bagur R, Gurvitch R, Bédard F, Doyle D, De Larochellière R, Jayasuria C, Villeneuve J, Marrero A, Côté M, Pibarot P, Webb JG. Cerebral embolism following transcatheter aortic valve implantation: comparison of transfemoral and transapical approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 4; 57 (1): 18-28. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.036.
- Rodriguez RA, Rubens FD, Wozny D, Nathan HJ. Cerebral emboli detected by transcranial Doppler during cardiopulmonary bypass are not correlated with postoperative cognitive deficits. *Stroke*. 2010 Oct; 41 (10): 2229-35.
- Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999 Jun; 15 (6): 816-22; discussion 822-3.
- Sasayama S, Ross J Jr, Franklin D, Bloor CM, Bishop S, Dilley RB. Adaptations of the left ventricle to chronic pressure overload. *Circ Res*. 1976 Mar; 38 (3): 172-8.
- Schmitz C, Weinreich S, White J, Oengören I, Schneider R, Schneider D, Speth I, Pohl C, Welz A. Can particulate extraction from the ascending aorta reduce neurologic injury in cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Dec; 126 (6): 1829-38.
- Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, Schmitz W, Kübler W. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation*. 1982 Nov; 66 (5): 1105-10.
- Semb BK, Tjønneand S, Stake G, Aabyholm G. "Balloon valvulotomy" of congenital pulmonary valve stenosis with tricuspid valve insufficiency. *Cardiovasc Radiol*. 1979 Nov; 2 (4): 239-41.
- Sliwka U, Diehl RR, Noth J. [The significance of so-called "high-intensity transient signals" (HITS) during transcranial Doppler sonography]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1995 Dec 1; 120 (48): 1667-70.
- Snyder-Ramos SA, Gruhlke T, Bauer H, Bauer M, Luntz AP, Motsch J, Martin E, Vahl CF, Missler U, Wiesmann M, Böttiger BW. Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgical patients. *Anaesthesia*. 2004 Apr; 59 (4): 344-9.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 2187-2198.

Spann JF, Bove AA, Natarajan G, Kreulen T. Ventricular performance, pump function and compensatory mechanisms in patients with aortic stenosis. *Circulation*. 1980 Sep; 62 (3): 576-82.

Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC, Sauvage LR. Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke*. 1990 Mar; 21 (3): 415-23.

Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Mar 1; 29 (3): 630-4.

Stoeckel D, Pelton A, Duerig T. Self-expanding nitinol stents: material and design considerations. *Eur Radiol*. 2004 Feb; 14 (2): 292-301. Epub 2003 Sep 3.

Sylvris S, Calafiore P, Matalanis G, Rosalion A, Yuen HP, Buxton BF, Tonkin AM. The intraoperative assessment of ascending aortic atheroma: epiaortic imaging is superior to both transesophageal echocardiography and direct palpation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997 Oct; 11 (6): 704-7.

Thiel A, Kaps M. Zirkulierende zerebrale Mikroemboli - Detektion mit der transkraniellen Doppler-Sonographie. Thieme Verlag. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1996; 31 (3): 127-131.

Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J*. 1987 May; 8 (5): 471-83.

Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Iung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A; Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007 Jan; 28 (2): 230-68.

Walther T, Schuler G, Borger A, Kempfert J, Seeburg J, Rückert Y, Ender J, Linke A, Scholz M, Falk V, Mohr F: Transapical aortic valve implantation in 100 consecutive patients: comparison to propensity-matched conventional aortic valve replacement. *European Heart Journal*(2010), 31, 1398 – 1403.

Wendler O, Walther T, Schroefel H, Lange R, Treede H, Fusari M, Rubino P, Thomas M, investigators S. Transapical aortic valve implantation: mid-term outcome from the SOURCE registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43: 505-511; discussion 511-502.

Westaby S, Johnsson P, Parry AJ, Blomqvist S, Solem JO, Alling C, Pillai R, Taggart DP, Grebenik C, Ståhl E. Serum S100 protein: a potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1996 Jan; 61 (1): 88-92.

Widder B, Rautenberg W, Schwarz A. Transkranielle Dopplersonographie bei zerebrovaskulären Erkrankungen. 1987 Springer Verlag.

Widder B. Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien; 4. Auflage. 1995 Springer Verlag.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Widder B, Görtler M.W. Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien. 6. Auflage. 2004 Springer Verlag.

Wong CH, Rooney SJ, Bonser RS. S-100beta release in hypothermic circulatory arrest and coronary artery surgery. Ann Thorac Surg. 1999 Jun; 67 (6): 1911-4; discussion 1919-21.

Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, Hambrecht R, Sack S, Hauptmann KE, Richardt G, Figulla HR, Senges J, German Transcatheter Aortic Valve Interventions-Registry I. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. Eur Heart J 2011; 32: 198-204.

7. Anlagen

CANADIAN NEUROLOGICAL SCALE

Patient Name: _____

Rater Name: _____

Date: _____

Mentation	Score
Level Consciousness	Alert 3.0 Drowsy 1.5
Orientation	Oriented 1.0 Disoriented/NA 0.0
Speech	Normal 1.0 Expressive Deficit 0.5 Receptive Deficit 0.0
TOTAL: _____	

Section A1	Motor Functions	Weakness	Score
NO COMPREHENSION DEFICIT	Face	None	0.5
		Present	0.0
	Arm: Proximal	None	1.5
		Mild	1.0
		Significant	0.5
		Total	0
	Arm: Distal	None	1.5
		Mild	1.0
		Significant	0.5
		Total	0
	Leg: Proximal	None	1.5
		Mild	1.0
		Significant	0.5
		Total	0
	Leg: Distal	None	1.5
		Mild	1.0
		Significant	0.5
		Total	0
TOTAL:			

Section A2	Motor Functions	Weakness	Score
COMPREHENSION DEFICIT	Face	Symmetrical	0.5
		Asymmetrical	0.0
	Arms	Equal	1.5
		Unequal	0.0
	Legs	Equal	1.5
		Unequal	0.0
TOTAL: _____			

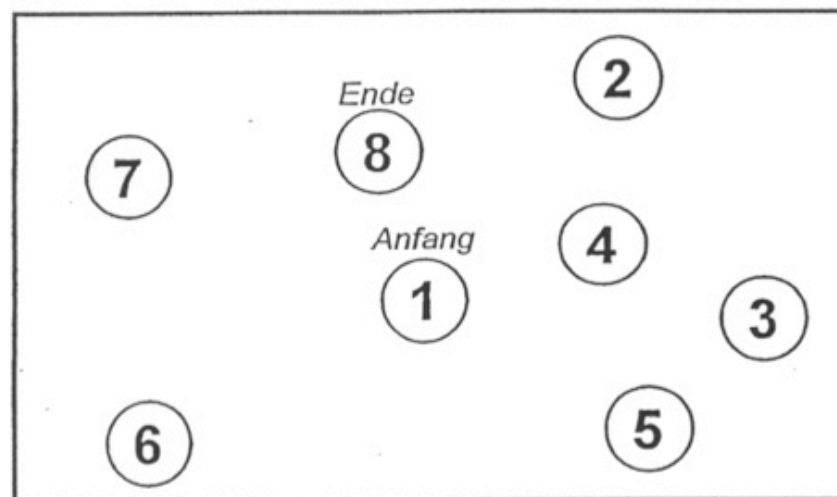
References

- Cote, R, Hachinski, V. C., Shurvell, B. L., Norris, J. W., and Wolfson, C. "The Canadian Neurological: Scale A preliminary study in acute stroke."
[Stroke 1986; 17:731-737](#)
- Cote R, Battista RN, Wolfson C, Boucher J, Adam J, and Hachinski VC. "The Canadian Neurological Scale: Validation and reliability assessment."
[Neurology 1989; 39:638-643](#)
- Cheryl D. Bushnell, MD; Dean CC, Johnston, FRCPC; Larry B. Goldstein, MD. "Retrospective Assessment of Initial Stroke Severity. Comparison of the NIH Stroke Scale and the Canadian Neurological Scale."
[Stroke 2001;32:656](#)

TRAIL MAKING TEST

Teil A

Beispiel



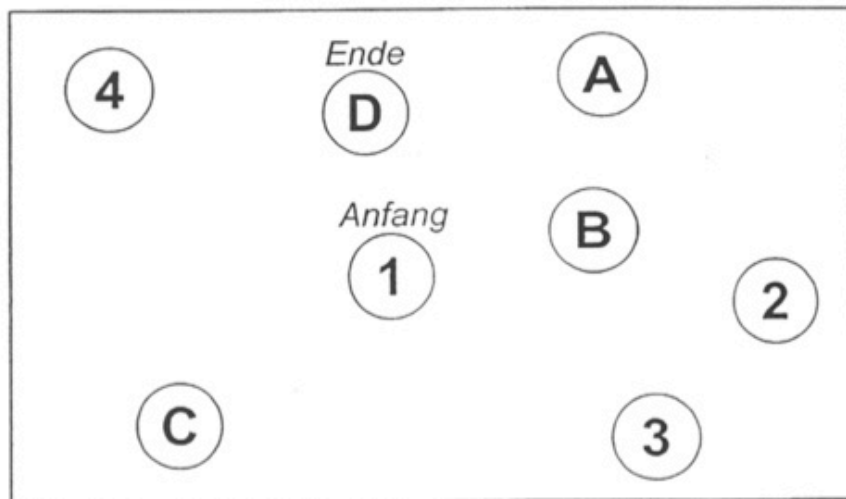
Datum:

Kennung:

TRAIL MAKING TEST

Teil B

Beispiel



Datum:

Kennung:

Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT-A) – Datenerfassungsbogen

Name: _____ Vorname: _____ Testung ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 Datum: _____ Neuropsychologe/in: _____

Lernversuche										
Liste A	DG1	DG2	DG3	DG4	DG5	Liste B	I	DG6	DG7	W
Trommel						Tisch				
Vorhang						Förster				
Glocke						Vogel				
Kaffee						Schuh				
Schule						Ofen				
Eltern						Berg				
Mond						Handtuch				
Garten						Brille				
Hut						Wolke				
Bauer						Boot				
Nase						Lamm				
Truthahn						Gewehr				
Farbe						Bleistift				
Haus						Kirsche				
Fluss						Arm				

Richtige						Richtige				
FP						FP				
P						P				
						In				
Σ DG 1-5		Σ FP		Σ P		Σ In		DG5-DG6		
						DG5-DG7		W-F		

Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT-C) – Datenerfassungsbogen

Name: _____ Vorname: _____ Testung ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 Datum: _____ Neuropsychologe/in: _____

Lernversuche										
Liste C	DG1	DG2	DG3	DG4	DG5	Liste B	I	DG6	DG7	W
Geige						Tisch				
Fenster						Förster				
Lampe						Vogel				
Museum						Schuh				
Tee						Ofen				
Reise						Berg				
Sonne						Handtuch				
Wiese						Brille				
Treppe						Wolke				
Maurer						Boot				
Zunge						Lamm				
Tiger						Gewehr				
Musik						Bleistift				
Stadt						Kirsche				
See						Arm				

Richtige						Richtige				
FP						FP				
P						P				
Σ DG 1-5		Σ FP		Σ P		In		DG5-DG6		
						Σ In		W-F		
						DG5-DG7				

Patient:	Alter:	HITS fest rechts 14-19	HITS fest rechts >19	HITS fest links 14-19	HITS fest links >19	HITS gas rechts 14-19	HITS gas rechts >19	HITS gas links 14-19	HITS gas links >19	prä MRT 0=nein 1=ja	post MRT 0=nein 1=ja	post Läsion 0=nein 1=ja	GP rechts I (sec)	GP links I (sec)	GP rechts II (sec)	GP links II (sec)	TM A I (sec)	TM B I (sec)	TM A II (sec)	TM B II (sec)	CNS I	CNS II
1	84	40	5	32	3	10	0	14	0	1	0		170	151	300	290	95	289	149	300	11,5	11,5
2	85	15	14	3	3	26	29	24	8	0	0		95	176	156	205	58	176	90	300	11,5	11,5
3	83	3	4	3	8	12	27	11	13	1	1	0	350	320	228	238	97	232	109	282	11,5	11,5
4	84	3	2	2	2	8	11	6	8	1	1	1	155	240	290	360	39	120	80	300	11,5	11,5
5	84	8	9	49	34	34	85	48	38	1	1	1	119	127			55	115			11,5	11,5
6	87	26	44			28	34			1	1	1	220	238	155	225	95	255	65	219	11,5	11,5
7	92									1	0										11,5	11,5
8	81	1	3	2	2	8	10	7	23	1	1	0	168	148	170	176	84	205	75	293	11,5	11,5
9	80	1	2	12	29	3	43	27	84	1	1	1	126	270	269		47	118	97	227	11,5	8
10	84									1	1	1	270	235	310	300	75	239	120	300	11	11
11	81									0	0		200	190	196	200	64	290	103	330	11,5	11,5
12	83	5	3	29	24	21	76	41	48	1	0											
13	81	21	21			43	64			1	0		240	240	243	340	62	125	117	247	11,5	11,5
14	82	16	35	9	8	57	247	53	178	1	0		0	0			0	0			9,5	
15	75	47	64	26	40	46	88	91	94	1	1	1	350	320	397	350					11,5	11,5
16	80	11	10	7	1	5	12	15	6	1	1	0					278	370	150	802	11,5	9,5
17	85	18	60			40	81			1	1	0	199	161	220	190	62	132	75	150	11,5	11,5
18	78									1	0		92	117			27	68			11,5	
19	87	9	18	16	17	49	250	84	98	1	1	0	330	580	275	680	55	195	55	230	11,5	11,5
20	71									1	0		130	280	210	310	72	120	84	180	11,5	11,5
21	87	17	31	265	189	47	88	447	480	1	1	1	92	120	185	295	42	97	116	215	11,5	11,5
22	90	7	2	12	28	7	7	39	95	0	0		150		243		44	123	40	190	9	9
23	81	34	46	14	6	91	57	243	93	1	1	0	175	138	165	370	69	120	63	168	11	11,5
24	71	22	18	21	54	67	114	50	84	0	0		97	86	120	110	47	158	40	255	11,5	11,5
25	82									1	0		400				127	270			8,5	
26	82	25	60	13	29	43	78	28	36	0	0		188	147			59	196			8,5	8,5
27	86	2	2	5	5	8	4	16	47	1	1	1	0	0	0	0	98	217	100	240	8,5	8,5
28	87	30	80	53	110	60	222	72	238	1	1	0	128	246	106	128	117	308	102	242	11,5	11,5
29	76			0	1			10	4	1	0		216	182			53	206			10,5	
30	85	33	32	73	107	83	167	142	203	1	1	0	129	180	280	235	55	237	90	261	11	11,5
31	87	4	13	3	7	14	64	14	40	1	1	1	200	197	0	0			66	152	11,5	0
32	73	9	17	17	121	56	178	11	62	1	1	1	69	100	106	86	40	207	64	195	11,5	11,5
33	80	16	61	18	62	25	77	81	146	1	0		163	256	164	178	58	374	76	377	11	11
34	75	35	106	44	156	7	37	71	118	0	0		124	87			31	60			11,5	
35	87	28	31	16	35	81	114	22	45	1	0						96	297			11,5	
36	83	5	10	9	7	37	41	11	23	1	1	0	108	90	124	130	40	91	37	193	11,5	11,5
37	83	14	12	3	14	44	36	22	11	1	0	1	116	348			755	282			10,5	
38	83	34	18	88	34	126	24	343	114	1	0	0	118	142			62	143			11,5	11,5
39	85									1	0		266	162			80	231			11,5	
40	87	38	29	67	31	80	63	141	85	0	0		296	300			115	320			11,5	11,5
41	89	18	18	32	30	26	60	53	42	1	1	0	152	192	215	179	48	112	48	92	11,5	11,5
42	91	48	43	38	30	64	95	51	51	0	0		95	76			32	143			11,5	
43	74	12	14	24	21	59	91	38	51	1	0		107	113			38	180			11,5	
44	87	17	15	15	12	44	41	43	34	1	1	1										
45	87	31	10	17	24	59	66	43	91	1	1	0	152	150	212	315	83	118	117	331	11,5	11,5
46	80	23	17	19	16	80	75	71	65	1	1	1	141	120	147	161	108	284	77	420	11,5	11,5
47	87									1	0		182	104			57	118			11,5	
48	84	25	26	28	41	65	122	53	75	1	0		182	152			45	135			11,5	
49	87	14	21	33	37	36	45	102	58	1	0										11,5	11,5
50	83	40	29	37	49	86	72	58	61	1	1	0	262	202	229	246	60	170	61	157	11,5	11,5

Tabelle 4: TA-AVI Rohdaten Teil 1

Patient:	Alter:	VLMT Summe DG 1-5 1. Test	VLMT Differenz DG 5 - DG 1 1. Test	VLMT Summe Fehler 1. Test	VLMT Indiffer- enzliste 1. Test	VLMT Differenz DG 5 - DG 6 1. Test	VLMT Differenz DG 5 - DG 7 1. Test	VLMT Summe DG 1-5 2. Test	VLMT Differenz DG 5 - DG 1 2. Test	VLMT Summe Fehler 2. Test	VLMT Indiffer- enzliste 2. Test	VLMT Differenz DG 5 - DG 6 2. Test	VLMT Differenz DG 5 - DG 7 2. Test	S100 β prä	S 100 β direkt post	S 100 β 24h	S 100 β 48h
1	84	19	2	19	1	1	0	17	1	12	3	1	1	0,07	0,26	0,10	0,10
2	85	31	3	5	4	3	2	27	3	6	5	2	2	0,06	0,11	0,10	0,08
3	83	33	5	5	2	1	3	35	5	5	3	4	3	0,09	0,25	0,08	0,08
4	84	40	2	8	4	0	-2	41	6	2	4	3	3	0,09	0,53	0,14	0,10
5	84	42	7	5	5	6	6							0,09	0,33	0,08	0,09
6	87	25	3	10	3	2	3	38	3	5	2	3	3	0,05	0,52	0,09	0,07
7	92	59	9	4	7	0	3	49	6	3	6	1	4	0,07	0,77	0,13	0,08
8	81	27	5	1	3	0	1	38	5	6	5	3	3	0,07	0,22	0,09	0,07
9	80	29	4	4	4	0	0	35	6	8	5	5	6	0,09	0,18	0,09	0,09
10	84	30	3	2	2	1	2	24	2	0	2	2	0	0,09	0,13	0,10	0,09
11	81	42	8	5	4	3	6	33	4	9	4	4	5	0,08	0,61	0,12	0,13
12	83													0,05	0,19	0,16	0,11
13	81	29	2	2	5	3	3	31	4	9	3	3	5	0,08	0,32	0,07	0,07
14	82	27	2	8	3	4	0							0,06	0,22	0,14	0,08
15	75	20	4	4	3	2	3	20	4	6	2	2	3	0,04	0,17	0,07	0,05
16	80	32	5	3	5	1	8	41	9	1	3	3	7	0,10	0,28	0,11	0,10
17	85	38	3	6	3	1	2	36	4	7	3	2	3	0,06	0,26	0,06	0,06
18	78	41	9	0	5	2	4							0,09	0,20	0,20	0,25
19	87	45	8	0	5	4	6	29	2	1	3	2	2	0,04	0,14	0,04	0,07
20	71	42	5	3	5	1	2	32	4	3	5	4	4	0,06	0,23	0,09	0,06
21	87	46	6	4	7	5	0	27	1	3	5	4	3	0,08	0,32	0,11	0,10
22	90	52	7	1	7	2	-2	54	11	0	5	0	0	0,25	0,39	0,10	0,11
23	81	36	8	1	4	2	1	40	6	2	4	1	0	0,21	0,35	0,12	0,07
24	71	38	6	1	3	3	4	30	4	1	3	2	6	0,08	0,16	0,08	0,05
25	82	35	7	3	5	0	0							0,15	0,25	0,23	0,18
26	82	37	7	0	4	2	4										
27	86	40	11	1	3	2	-1	56	8	8	4	0	0	0,05	0,37	0,10	0,13
28	87	38	9	2	5	2	4	45	6	0	6	2	1	0,03	0,16	0,04	0,03
29	76	33	6	3	6	4	2							0,10	0,28	0,07	0,06
30	85	31	7	3	4	3	5	27	5	8	3	4	3	0,10	0,53	0,17	0,12
31	87	43	5	5	3	4	2	0	0	0	0	0	0	0,06	0,22	0,08	0,06
32	73	40	5	10	6	5	4	45	4	13	6	3	2	0,11	0,47	0,13	0,07
33	80	33	4	1	3	7	7	21	2	3	3	3	5	0,25	0,49	0,05	0,07
34	75	62	6	3	4	3	1							0,05	0,19	0,10	0,12
35	87	38	4	1	7	9	7							0,08	0,85	0,09	0,10
36	83	48	7	0	7	2	2	39	7	3	6	6	5	0,14	0,97	0,12	0,08
37	83	27	5	3	3	5	3							0,14	0,33	0,24	0,20
38	83	28	4	0	3	2	2	22	2	0	2	4	5	0,15	0,45	0,28	0,19
39	85	36	6	2	3	7	8							0,08	0,48	0,52	0,36
40	87	26	5	5	4	3	2	29	1	4	2	0	4	0,06	0,30	0,08	0,09
41	89	30	4	1	4	6	5	31	5	7	2	6	5	0,09	0,46	0,04	0,04
42	91	48	6	4	6	1	-1							0,08	0,44	0,14	
43	74	29	5	4	5	5	3							0,08	0,31	4,85	
44	87													0,10	0,52	0,09	0,08
45	87	36	3	7	5	0	-2	45	6	3	5	4	3	0,13	0,62	0,12	0,12
46	80	21	4	0	4	4	5	26	2	0	3	1	2	0,15	0,33	0,06	0,07
47	87	27	1	6	4	2	4							0,03	0,15	0,04	0,05
48	84	51	8	0	5	0	-2							0,08	0,30	0,10	0,09
49	87	28	4	3	4	6	7	26	0	1	4	2	2	0,04	0,33	0,08	0,08
50	83	38	3	4	3	5	5	29	3	1	4	5	5	0,14	0,41	0,08	0,05

Tabelle 5: TA-AVI Rohdaten Teil 2

Patient:	Alter:	HITS fest rechts 14-19	HITS fest rechts >19	HITS fest links 14-19	HITS fest links >19	HITS gas rechts 14-19	HITS gas rechts >19	HITS gas links 14-19	HITS gas links >19	prä MRT 0=nein 1=ja	post MRT 0=nein 1=ja	post Läsion 0=nein 1=ja	GP rechts I (sec)	GP links I (sec)	GP rechts II (sec)	GP links II (sec)	TM A I (sec)	TM B I (sec)	TM A II (sec)	TM B II (sec)	CNS I	CNS II
1	86									1	1	1	300	320	320	400	42	244	273	300	11.0	10.0
2	74									1	1	1	103	130	127	119	75	155	49	166	11.5	11.5
3	77									1	1	1	105	105	120	136	43	135	85	190	11.5	11.5
4	82	62	86	12	37	155	282	18	209	1	1	1	99	120	98	120	50	145	58	152	11.5	11.5
5	79									1	1	0	115	142	108	173	64	204	86	215	10.0	10.0
6	77	5	14	0	5	56	66	26	76	1	1	0	117	153	91	112	99	220	76	216	11.5	11.5
7	81									1	0		116	135	219	240	39	79	77	160	11.5	11.5
8	84									1	1	1	84	120	101	136	30	127	40	140	11.5	11.5
9	83									1	1	1		199			68	246			10.0	5.0
10	93									1	1	1	188	290	240	270	250	310	142	268	9.0	9.0
11	77									1	1	0					107	285	98	320	10.0	10.0
12	81	11	13	19	10	33	58	63	33	1	0	0										
13	85									1	0		210	240	230	250	63	198	70	200	11.5	11.5
14	78	9	13	18	38	74	151	71	171	1	1	1	230	240	170	310	85	310	115	350	11.5	11.5
15	83	4	5	5	1	40	79	16	9	1	0											
16	72	47	77	10	3	168	193	27	20	1	1	0	88	106	127	120	44	125	40	135	11.5	11.5
17	76	13	31	20	68	62	530	74	249	1	1	0	135	132	158	156	30	72	48	82	11.5	11.5
18	88									1	1	0	350	130			90	365	80	320	11.5	11.5
19	92	97	80			239	262			1	0		172	300			59	143			11.5	
20	75	73	183			114	165			1	0		305	172	265	168	40	113	40	130	11.5	11.5
21	76	62	52	122	163	212	336	197	756	1	1	0	107	127	184	274	22	72	35	77	10.5	10.5
22	89	57	102	28	26	90	278	103	218	1	1	1	155	146	168	132	58	165	61	145	11.5	11.0
23	80	129	122	70	79	225	207	201	230	0	0		218	208			87	244			11.5	
24	71	80	66	55	206	159	190	55	217	1	0		129	124			56	171			11.5	
25	90	11	39	12	19	37	83	34	63	1	0						60	180			10.0	
26	85	2	10	13	12	8	19	26	13	1	0	1	270	180			90	230			11.5	
27	75									1	0		112	116			41	126			11.5	
28	81	283	180	122	105	315	194	198	221	0	0		162	231			56	182			11.5	
29	81	133	41	49	31	267	169	62	32	1	1	1									11.5	
30	91	45	52	48	54	146	155	116	125	1	0		121	483			92	284			11.5	
31	91	93	94	17	7	108	138	44	33	0	0						74	270			11.5	
32	73	71	71	38	48	135	143	163	181	0	0		114	164								
33	81	52	56	57	492	266	540	60	418	1	1	1	87	86	144	100	65	150	35	141	11.5	11.5
34	80	44	26	41	41	126	92	91	140	1	1	1	115	124	248	161	38	96	60	114	11.5	11.5
35	73	35	58	30	29	59	92	62	55	1	1	0	122	100			56	128			11.5	
36	80									1	0						120	300			11.5	
37	56	86	33	56	107	313	98	109	182	0	0		101	97			40	72			11.5	
38	91	74	56	8	7	96	54	6	1	0	0		176	142	163	131	105	161	105	266	11.5	11.5
39	82	30	31	39	10	92	73	44	43	1	0		493	520			137	372			11.0	
40	86	33	19			56	29			1	0		228	360	208		68	199	52	132	9.5	11.5
41	71	57	79	8	18	101	200	39	62	0	0		92	92			52	236			11.0	
42	73	13	11	77	67	21	54	139	148	1	0		81	86			28	65			11.5	
43	88	84	36	119	44	91	55	155	60	1	0										11.5	11.5
44	71									1	0		148	151			50	102			11.5	

Tabelle 6: TF-AVI Rohdaten Teil 1

Patient:	Alter:	VLMT Summe DG 1-5 1. Test	VLMT Differenz DG 5 - DG 1 1. Test	VLMT Summe Fehler 1.Test	VLMT Indiffer- enzliste 1. Test	VLMT Differenz DG 5 - DG 6 1.Test	VLMT Differenz DG 5 - DG 7 1. Test	VLMT Summe DG 1-5 2. Test	VLMT Differenz DG 5 - DG 1 2. Test	VLMT Summe Fehler 2.Test	VLMT Indiffer- enzliste 2. Test	VLMT Differenz DG 5 - DG 6 2.Test	VLMT Differenz DG 5 - DG 7 2. Test	S100 β prä	S 100 β direkt post	S 100 β 24h	S 100 β 48h
1	86	35	4	2	4	4	7	29	3	2	5	4	4	0,09	0,13	0,11	0,13
2	74	31	2	2	2	1	0	26	4	6	5	3	3	0,07	0,10	0,11	0,10
3	77	35	6	5	4	2	2	32	5	4	4	2	4	0,08	0,14	0,19	0,09
4	82	35	5	6	3	2	2	30	3	5	3	4	3	0,08	0,13	0,12	0,08
5	79	32	7	10	5	5	4	35	3	13	3	4	6	0,02	0,14	0,10	0,04
6	77	28	3	0	5	2	3	29	2	5	2	4	4	0,07	0,16	0,05	0,06
7	81	32	5	6	4	4	5	34	5	10	4	5	5	0,06	0,11	0,04	0,05
8	84	45	4	11	4	3	4	45	2	12	8	4	3	0,05	0,07	0,07	0,05
9	83	29	6	6	2	1	4							0,16	0,15	0,11	0,13
10	93	27	4	1	3	3	3	34	6	0	5	4	2	0,80	0,16	0,06	0,08
11	77	27	4	3	3	2	2	34	4	6	3	4	4	0,06	0,08	0,05	0,04
12	81													0,07	0,022	0,09	0,07
13	85	33	4	4	5	6	6	33	4	5	3	5	4	0,10	0,19	0,11	0,09
14	78	29	7	5	2	5	7	21	4	3	3	2	3	0,06	0,10	0,04	0,04
15	83													0,07	0,16	0,12	0,14
16	72	39	7	2	4	3	2	21	4	3	3	0	2	0,03	0,03	0,09	0,06
17	76	66	4	0	8	4	4	60	5	0	8	3	3	0,09	0,12	0,12	0,07
18	88	21	4	0	5	5	6	17	4	0	2	2	5	0,07	0,09	0,07	0,03
19	92	36	5	7	4	5	5										
20	75	44	9	2	3	-3	-2	38	5	10	7	-1	0	0,07	0,20	0,09	0,09
21	76	47	6	0	8	2	1	41	7	2	5	-1	0	0,06	0,09	0,10	0,11
22	89	62	9	8	7	1	1	58	8	12	7	2	3	0,11	0,17	0,18	0,18
23	80	31	2	4	5	3	2							0,12	0,14	0,09	
24	71	62	8	5	8	4	2							0,05	0,13	0,08	0,06
25	90	34	5	1	4	2	5										
26	85	21	0	0	4	-2	0							0,11	0,11	0,09	0,08
27	75	30	5	0	3	1	-1							0,15	0,23	0,09	0,43
28	81	41	5	1	6	4	5							0,06	0,12	0,08	0,11
29	81	40	1	6	4	-1	-2							0,08	0,18	0,09	0,09
30	91	22	4	3	4	3	3							0,13	0,23	0,09	0,08
31	91													0,05	0,12	0,03	0,03
32	73	50	9	2	5	6	6							0,12	0,11	0,12	0,11
33	81	37	4	0	5	0	0	33	4	6	3	4	3	0,14	0,24	0,14	0,11
34	80	49	5	3	4	0	1	58	5	13	4	6	5	0,05	0,15	0,05	0,05
35	73	33	4	1	3	1	2							0,08	0,14	0,05	0,05
36	80	45	5	0	8	3	4							0,08	0,16	0,08	0,06
37	56	24	3	10	4	3	4							0,11	0,17	0,07	0,04
38	91	41	6	5	7	3	1	42	3	7	5	6	-1	0,04	0,08	0,03	0,03
39	82	12	1	2	3	2	2							0,16	0,27	0,15	0,10
40	86	35	3	0	7	3	1	44	5	0	3	1	2	0,04	0,10	0,04	0,03
41	71	32	4	1	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0,11	0,14	0,12	0,24
42	73	50	7	1	6	0	-2	0	0	0	0	0	0	0,09	0,20	0,12	0,14
43	88	25	2	0	4	6	6	31	2	0	5	7	7	0,27	0,16	0,13	0,10
44	71	36	7	3	3	4	4							0,04	0,11	0,08	0,04

Tabelle 7: TF-AVI Rohdaten Teil 2

Patient:	Alter:	HITS fest rechts 14-19	HITS fest rechts >19	HITS fest links 14-19	HITS fest links >19	HITS gas rechts 14-19	HITS gas rechts >19	HITS gas links 14-19	HITS gas links >19	prä MRT 0=nein 1=ja	post MRT 0=nein 1=ja	post Läsion 0=nein 1=ja	GP rechts I (sec)	GP links I (sec)	GP rechts II (sec)	GP links II (sec)	TM A I (sec)	TM B I (sec)	TM A II (sec)	TM B II (sec)	CNS I	CNS II
1	87									0	0		113	137	150	173	89	200	78	270	11.5	11.5
2	78									1	1	0					112	310	87	253	11.5	11.5
3	80	35	24	22	16	75	87	22	16	1	1	0	254	232	292	251	139	326	138	360	11.5	11.5
4	84									1	0		136	163	150	159	55	106	52	126	11.5	11.5
5	86	58	56	107	124	114	233	107	124	1	1	0	176	251	182	310	92	193	83	261	11.5	11.5
6	80									1	1	0	159	136	127	126	48	80	50	114	10.5	10.5
7	89	62	143	4	1	228	343	4	1	1	1	0					60	135	240	490	11.5	11.5
8	93	38	66	62	61	122	84	62	61	0	0		125	128			58	176			11.5	
9	85	70	48	30	24	229	126	30	24	1	0		185	205			71	182			11.5	
10	87	60	48	38	19	166	160	38	19	1	1	0	92	97	121	132	29	130	45	155	11.5	11.5
11	90	159	86	83	132	244	355	83	132	1	1	0	162	134			49	181			11.5	
12	84									1		0	230	260			42	181	50	156	11.5	11.5
13	80									1	1	0	183	210	310	320	71	170	68	208	11.5	11.5
14	84									1	1	1	126	118	209	138	40	96	73	203	11.5	11
15	81	41	33	107	69	118	96	107	69	1	1	0	233	196			103	328			11.5	
16	88	63	102	78	49	117	175	78	49	0	1	1	119	174			53	172			11.5	
17	81	68	54	43	33	118	109	43	33	0	0		128	162	149	161	57	143	75	219	11	11.5
18	82	102	91	24	44	117	142	24	44	1	1	0	159	162	124	228	44	177	66	279	11.5	11.5
19	87	22	28	53	25	65	38	53	25	1	1	1			156	152			83	568		11.5
20	74									1	1	1	89	90	96	116	35	104	37	109	11.5	11.5
21	84	118	79	180	152	325	292	180	152	1	1	1	131	108	149	191	53	64	60	146	11.5	11.5
22	87	59	39	226	125	107	39	226	125	0	0		180	176			69	166			11.5	
23	77	53	115	53	32	82	200	53	32	1	0		78	112			55	110			11.5	
24	74	102	73	25	20	147	293	25	20	0	0		96	96	130	128	33	52	49	97	11	11
25	80	111	182	46	25	133	285	46	25	0	0		112	124			59	123			10	
26	71	1	5	31	33	20	13	31	33	1	0											
27	82									1	1	0	190	140			41	69			11	

Tabelle 8: AVR Rohdaten Teil 1

Patient:	Alter:	VLMT Summe DG 1-5 1. Test	VLMT Differenz DG 5 - DG 1 1. Test	VLMT Summe Fehler 1.Test	VLMT Indiffer- enzliste 1. Test	VLMT Differenz DG 5 – DG 6 1.Test	VLMT Differenz DG 5 - DG 7 1. Test	VLMT Summe DG 1-5 2. Test	VLMT Differenz DG 5 – DG 1 2. Test	VLMT Summe Fehler 2.Test	VLMT Indiffer- enzliste 2. Test	VLMT Differenz DG 5 – DG 6 2.Test	VLMT Differenz DG 5 – DG 7 2. Test	S100 β prä	S 100 β direkt post	S 100 β 24h	S 100 β 48h
1	87	18	3	0	5	3	2	20	3	7	6	0	0	0,08	1,86	0,20	0,36
2	78	33	5	7	2	3	3	40	5	13	3	2	2	0,14	6,43	0,55	0,32
3	80	27	3	1	1	3	4	32	4	3	2	5	5	0,05	0,59	0,12	0,09
4	84	44	5	5	6	4	4	42	4	6	5	4	3	0,08	1,03	0,28	0,16
5	86	28	6	3	5	4	4	33	3	7	3	2	3	0,11	4,58	0,46	0,19
6	80	50	11	2	4	5	4	65	4	6	3	3	3	0,08	1,32	0,11	0,15
7	89	36	8	0	7	8	6	27	4	0	1	3	2	0,06		0,19	0,11
8	93	36	4	2	5	2	2							0,05	1,75	0,15	0,11
9	85	59	5	5	8	3	-1							0,07	5,26		
10	87	36	5	5	3	2	1							0,04	0,85	0,11	0,08
11	90	46	5	1	3	2	3							0,13	2,36	0,14	0,12
12	84	36	4	11	4	1	1	37	6	11	5	4	1	0,12	3,90	0,37	0,24
13	80	27	5	18	2	5	3	30	5	10	3	3	3	0,14	0,59	0,12	0,11
14	84	22	3	1	4	4	2	24	3	3	2	6	6	0,05	2,33	0,30	0,22
15	81	37	4	4	0	4	3							0,13	1,50	0,09	0,09
16	88	34	5	6	5	6	4							0,06	2,67	0,09	0,09
17	81	47	9	0	7	6	-2	43	6	0	10	1	3	0,03	2,03	0,06	0,06
18	82	34	6	0	5	3	3	37	6	3	3	4	5	0,54	2,56	0,22	0,17
19	87							33	8	3	4	2	3	0,07	0,72	0,14	0,09
20	74	39	3	3	5	4	4	36	4	1	5	2	1	0,05	1,07	0,10	0,11
21	84	50	8	0	5	-1	-1	20	3	4	2	1	4	0,08	1,07	0,14	0,08
22	87	30	2	4	4	4	3							0,05	0,56	0,07	0,06
23	77	34	8	5	3	0	-1							0,09	0,86	0,13	0,10
24	74	47	9	1	7	4	3	56	3	4	4	1	0	0,35	1,22	0,06	0,06
25	80	37	2	8	1	1	3							0,13	2,25	0,18	0,25
26	71													0,07	1,14	0,10	0,06
27	82	51	5	2	4	0	1							0,05	1,12	0,04	0,06

Tabelle 9: AVR Rohdaten Teil 2

8. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....

Datum

.....

Unterschrift

9. Curriculum Vitae

10. Danksagung